

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Präoperative Flüssigkeitssubstitution bei Nüchternheit im Rahmen
elektiver Operationen – Einfluss auf die hämodynamische Stabilität
während der Narkoseeinleitung und Operation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
Dem Fachbereich der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Johanna Hinterobermaier
geboren in Eggenfelden

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich der Philipps-Universität Marburg am:
20.01.2020

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Herr Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer
Referent:	Herr Prof. Dr. A. Torossian
1. Korreferent:	Herr Prof. Dr. R. Koczulla

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Meinem Vater gewidmet

Anmerkung: Zur besseren Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit wurde in der Regel auf die korrekten geschlechtsdefinierenden Endungen verzichtet. Ist beispielsweise von Patienten die Rede, so schließt dies, wenn nicht näher bezeichnet, selbstverständlich weibliche Studienteilnehmerinnen mit ein.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Wasser- und Elektrolythaushalt	1
1.1.1 Physiologische Grundlagen	1
1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen	3
1.1.3 Regulationsmechanismen des Organismus	4
1.2 Flüssigkeitstherapie	5
1.2.1 Grundlagen	5
1.2.2 intraoperative Flüssigkeitsgabe	6
1.2.3 Ziele einer Flüssigkeitstherapie	6
1.2.4 Formen der anästhesiologischen Flüssigkeitstherapie.....	6
1.2.4.1 kristalloide Lösungen	7
1.2.4.2 kolloidale Lösungen	9
1.2.4.3 Therapieschemata	11
1.2.5 Probleme und Grenzen der Flüssigkeitstherapie	11
1.2.5.1 Hypovolämie und deren Folgen für den Organismus.....	11
1.2.5.2 Das Problem der iatrogenen Hypervolämie.....	12
1.3 aktuelle Studienlage zur Flüssigkeitstherapie.....	14
1.4 Kreislaufinstabilität nach Narkoseeinleitung.....	19
1.5 Echokardiografie in der Anästhesie.....	21
1.6 minimal-invasive anästhesiologische Messverfahren.....	22
2 Theoretischer Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit	26
2.1 Hintergrund.....	26
2.2 Fragestellung	26
2.3 Zielsetzung der Studie	27
3 Material und Methoden	28
3.1 Patientenkollektiv und Studiendauer	28
3.1.1 Aufnahme von Patienten in die Studie	28
3.1.2 Fallzahlberechnung.....	29
3.1.3 Stichprobenumfang.....	29

3.2 Studienablauf.....	30
3.2.1 Randomisierung und Verblindung	30
3.2.2 Ankunft und Vorbereitung der Patienten	31
3.2.3 Einleitungsphase.....	32
3.2.4 intraoperative Phase.....	33
3.2.5 Ausleitungsphase und Aufwachraum	33
3.2.6 Nachbeobachtungsphase.....	34
3.3 Datenschutz	34
3.4 Publikation.....	35
3.5 statistische Methoden	35
4 Ergebnisse	37
4.1 Demographische Daten.....	37
4.1.1 Altersverteilung	37
4.1.1.1 Altersverteilung Gesamtpopulation	37
4.1.1.2 Altersverteilung Studien- und Kontrollgruppe	37
4.1.1.3 Altersvergleich.....	38
4.1.2 Geschlechterverteilung	38
4.1.2.1 Geschlechterverteilung Gesamtpopulation.....	38
4.1.2.2 Geschlechterverteilung Studiengruppe und Kontrollgruppe	38
4.1.3 Gewicht, Größe und BMI	39
4.1.3.1 Gesamtpopulation.....	39
4.1.3.2 Gewicht, Größe und BMI in Studien- und Kontrollgruppe.....	39
4.1.4 American Society of Anesthesiologists-Status.....	40
4.1.4.1 ASA-Status Gesamtpopulation.....	40
4.1.4.2 ASA-Status Studien- und Kontrollgruppe	40
4.1.5 Krankenhausverweildauer	41
4.1.6 Eingriffe.....	41
4.2 intraoperative Daten	42
4.2.1 Flüssigkeitsmengen präoperativ	42
4.2.2 Flüssigkeitsmengen Einleitung.....	43
4.2.3 Flüssigkeitsmengen gesamte Operation	43
4.2.4 Narkosedauer	44
4.2.5 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz präoperativ	44
4.2.6 Baseline-Blutdruck präoperativ	44

4.2.7 minimaler systolischer Blutdruck während der Narkoseeinleitung.....	45
4.2.8 Vergleich systolischer und mittlerer Blutdruck vor und nach Einleitung	46
4.2.9 Einleitungsmedikamente	46
4.2.10 kreislaufstabilisierende Medikamente	47
4.2.11 PONV	48
4.2.12 Blutgasanalyse	48
4.2.12.1 Laktat	48
4.2.12.2 Base-Excess	49
4.3 Transthorakale Echokardiografie	50
4.3.1 Enddiastolische Fläche (EDA) in cm ²	50
4.3.2 weitere TTE- Ergebnisse	51
4.3.2.1 Velocity Time Integral (VTI)-Variation.....	51
4.3.2.2 Vena cava inferior (VCI)-Collapsibility.....	52
4.3.2.3 Linksventrikulärer Flächen-Index (LV-EDA).....	53
4.4 Vigileo™- Daten	54
4.4.1 Schlagvolumen zu vier Zeitpunkten.....	54
4.4.2 Schlagvolumenindex zu vier Zeitpunkten	55
4.4.3 Herzindex zu vier Zeitpunkten über 3,0 l/min/m ²	56
4.4.4 Mittlerer arterieller Druck > 60 mmHg	57
4.4.5 Schlagvolumenindex > 35 ml/m ²	58
4.4.6 Schlagvolumenvarianz < 12 %	58
4.4.7 Herzindex > 3,0 l/min/m ² in %	59
4.5 hämodynamische Instabilität während der gesamten Narkose.....	59
4.6 hämodynamische Instabilität während der Einleitung.....	61
4.7 explorative Datenanalyse.....	62
4.7.1 primärer Endpunkt: hämodynamische Instabilität während der Einleitung ..	62
4.7.2 sekundäre Endpunkte.....	63
4.7.2.1 Auftreten einer hämodynamischen Instabilität während der gesamten Narkose	63
4.7.2.2 Herzindex über 3,0 l/min/m ² zu vier Zeitpunkten	64
4.7.2.3 lineare Regressionen numerische sekundäre Endpunkte.....	65
5 Diskussion.....	67
5.1 Allgemeines	67
5.2 Studienkonzept	67

5.3 Ergebnisse.....	68
5.4 Plausibilität der Ergebnisse	69
5.5 Ergebnisse im Kontext vorliegender Literatur	70
5.6 Limitationen und Schwachpunkte der Studie.....	77
5.6.1 Patientengut	77
5.6.2 Methoden und Studiendesign	80
5.7 Konklusion.....	80
5.8 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis.....	82
6 Zusammenfassung und Abstract.....	84
7 Literaturverzeichnis	88
8 Anhang.....	94
8.1 Studienprotokoll	94
8.2 Ethikvotum	99
8.3 Patienteneinwilligung	102
8.4 Lebenslauf	104
8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	106
8.6 Danksagung	107
8.7 Ehrenwörtliche Erklärung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
AKI	acute kidney injury = Akutes Nierenversagen
ANP	Atrial natriuretic peptide
ASA	Risiko-Klassifikation von Patienten (I-VI)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B	Regressionskoeffizient
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-mass-index (kg/m^2)
bpm	Bats per minute= Herzfrequenz
BSA	Body surface area = Körperoberfläche (m^2)
CI	Cardiac Index = Herzindex (l/min/m^2)
CO	Cardiac output = Herzzeitvolumen
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
EDA	Enddiastolische Fläche
EKG	Elektrokardiogramm
FCV	forcierte Vitalkapazität
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FFP	Fresh Frozen Plasma; frisches Gefrierplasma
GDT	goal-directed therapy
HES / HAES	Hydroxyäthylstärke
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer Blutdruck (mmHg)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

NYHA	Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz (I-IV)
ÖD	Ösophagus-Doppler
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PiCCO™	Pulse Contour Cardiac Output; dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen
PONV	Postoperative nausea and vomiting
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung
S.E.	standard error = Standardfehler
SOP	Standard operating procedures = Standardvorgehensweise
SV	Schlagvolumen (ml)
SVV	Schlagvolumenvarianz (%)
SVI	Schlagvolumenindex (ml/m ²)
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VTI	Velocity-Time-Integral
VC	Vitalkapazität
ZVD	zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stichprobenumfang	30
Abbildung 2: Altersverteilung Gesamtpopulation.....	37
Abbildung 3: Geschlechterverteilung (n=219).....	38
Abbildung 4: Geschlechterverteilung Volumen- und Kontrollgruppe	39
Abbildung 5: ASA-Status der Patienten (n=219).....	40
Abbildung 6: Mittelwertdiagramm Krankenhausverweildauer \pm Standardabweichung eingezeichnet	41
Abbildung 7: Eingriffe Gesamtpopulation	42
Abbildung 8: Flüssigkeit präoperativ (Patienten selbst getrunken) in ml	43
Abbildung 9: Boxplot niedrigster Einleitungsblutdruck Studie/ Kontrolle.....	45
Abbildung 10: Mittelwerte Noradrenalin während Narkose \pm Standardabweichung eingezeichnet	48
Abbildung 11: Mittelwerte Akrinor [®] während Narkose \pm Standardabweichung eingezeichnet	48
Abbildung 12: Mittelwertgrafik Laktat \pm Standardabweichung eingezeichnet.....	49
Abbildung 13: Mittelwertgrafik Base-Excess \pm Standardabweichung eingezeichnet....	50
Abbildung 14: VTI-Variation Mittelwerte \pm Standardabweichung eingezeichnet	51
Abbildung 15: Mittelwertgrafik VCI-Collapsibility in % \pm Standardabweichung eingezeichnet	52
Abbildung 16: LV-EDA –Index Mittelwerte \pm Standardabweichung eingezeichnet.....	53
Abbildung 17: Mittelwertgrafik Schlagvolumen in ml \pm Standardabweichung eingezeichnet	54
Abbildung 18: Mittelwertgrafik Schlagvolumenindex in ml/m ² \pm Standard- abweichung eingezeichnet.....	55
Abbildung 19: hämodynamische Instabilität ja/nein gesamte Narkose alle Studienteilnehmer in %	60
Abbildung 20: hämodynamische Instabilität ja/nein gesamte Narkose beide Gruppen in %.....	60
Abbildung 21: Hämodynamische Instabilität Einleitung in der Gesamtpopulation in %.....	61
Abbildung 22: hämodynamische Instabilität Einleitung im Vergleich (in %)	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formen des hypovolämischen Schocks (nach Adams 2007 und 2005; Schulte am Esch und Bause 2011, S.483ff.).....	4
Tabelle 2: Wasserbilanz eines gesunden Erwachsenen (nach Schulte am Esch und Bause 2011, S.53 Tabelle A-3.2	5
Tabelle 3: verschiedene Therapieschemata (nach Grünewald et al. 2012; Jacob und Nohé 2012; Rivers et al. 2001; O’Neal et al. 2015; Voldby und Brandstrup 2016)	11
Tabelle 4: Hypo- und Hypervolämie und Folgen	14
Tabelle 5: Review zu verschiedenen Infusionslösungen (Lira und Pinsky 2014).....	17
Tabelle 6: Kristalloide und Kolloide im Vergleich (nach Karow und Lang-Roth 2016, S.451ff.).....	19
Tabelle 7: Gewicht, Größe und BMI in Studien-und Kontrollgruppe.....	40
Tabelle 8: Mindest- und Maximalmengen sowie Median Flüssigkeit intraoperativ (ml).....	44
Tabelle 9: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte systolischer Blutdruck vor und nach Narkoseeinleitung in mmHg.....	46
Tabelle 10: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte MAP mmHg vor und nach Narkoseeinleitung	46
Tabelle 11: Einleitungsmedikamente Studien- und Kontrollgruppe im Vergleich	47
Tabelle 12: Mindest- und Maximalmenge sowie Median Akrinor® in Ampullenform .	47
Tabelle 13: Mindest- und Maximalmenge sowie Median Noradrenalin in µg	47
Tabelle 14: Mindest- und Maximalwert sowie Median Laktat in mmol/l.....	49
Tabelle 15: Mindest- und Maximalwert sowie Median BE in mmol/l.....	50
Tabelle 16: EDA deskriptive Werte vor Einleitung	51
Tabelle 17: EDA deskriptive Werte nach Einleitung	51
Tabelle 18: p-Werte Vergleich VTI-Variation vor und nach Einleitung.....	52
Tabelle 19: p-Werte Vergleich VCI-Collapsibility vor und nach Einleitung.....	53
Tabelle 20: p-Werte Vergleich LV-EDA-Index vor und nach Einleitung	54
Tabelle 21: Minimal- und Maximalwerte sowie Median und p-Wert Schlagvolumen in ml	54
Tabelle 22: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte Schlagvolumen vor und nach Narkoseeinleitung in ml	55
Tabelle 23: Minimal- und Maximalwerte sowie Median und p-Wert Schlagvolumenindex in ml/m².....	56
Tabelle 24: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte Schlagvolumenindex vor und nach Narkoseeinleitung in ml/m²	56
Tabelle 25: Herzindex über 3,0 l/min/m² in Anzahl der Patienten.....	56

Tabelle 26: Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie p-Werte Herzindex vor und nach Narkoseeinleitung in l/min/m ²	57
Tabelle 27: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer MAP > 60 mmHg in beiden Gruppen	57
Tabelle 28: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer SVI > 35 ml/m ² in beiden Gruppen	58
Tabelle 29: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer SVV < 12% in beiden Gruppen.....	58
Tabelle 30: Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie p-Werte Schlagvolumenvarianz vor und nach Narkoseeinleitung in %.....	59
Tabelle 31: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer CI>3,0l/min/m ² in beiden Gruppen	59
Tabelle 32: logistische Regression primärer Endpunkt.....	63
Tabelle 33: logistische Regression sekundärer Endpunkt „hämodynamische Instabilität gesamte Narkose“	64
Tabelle 34: logistische Regression sekundärer Endpunkt „Herzindex > 3,0 l/min/m ² zu vier Zeitpunkten“	64
Tabelle 35: lineare Regressionen der numerischen sekundären Endpunkte.....	65
Tabelle 36: signifikante Studienergebnisse durch Regressionsanalysen im Überblick .	68

1 Einleitung

„The practice of injecting the veins in desperate cases (...) is by no means new to medicine” – referierte 1831 William Brooke O'Shaughnessy vor der Westminster Medical Society und legte damit den Grundstein für die heute selbstverständlichen intravenösen Therapieformen (Moon 1967; O'Shaughnessy 1831, S. 369). Der irische Arzt hatte bei Cholerapatienten einen massiven Wasser- und Flüssigkeitsverlust bemerkt, den er erstmals intravenös auszugleichen suchte. Im Tiermodell hatte er eine Stabilisierung des Kreislaufs nach Flüssigkeitsgabe in die Vena jugularis beobachtet. O'Shaughnessys Erkenntnis wurde zügig von vielen Ärzten umgesetzt und rettete zahlreichen Cholerapatienten das Leben. Die intravenöse Volumen- und Flüssigkeitstherapie ist heute im klinischen Alltag fest etabliert, jedoch stellen sich fast 200 Jahre später noch einige Fragen zu Art und Menge der jeweils verwendeten Infusionslösung. Im Folgenden werden erst (patho)physiologische Grundlagen der Kreislauftherapie dargestellt, um dann auf die heute zur Verfügung stehenden Infusionslösungen und die Vorteile und Nachteile, die diese in sich bergen, genauer einzugehen.

1.1 Wasser- und Elektrolythaushalt

Im Folgenden werden kurz die physiologischen Grundlagen, die für einen intakten Wasser- und Elektrolythaushalt verantwortliche sind, dargestellt. Ferner soll verständlich gemacht werden, welche pathophysiologischen Prozesse zu einer Volumen- und Elektrolytverschiebung führen.

1.1.1 Physiologische Grundlagen

Ein gesunder Erwachsener besteht zu 60% aus Wasser, das sich wiederum zu 40% intrazellulär und zu 20% extrazellulär verteilt. Diesen Extrazellulärraum kann man bezüglich der Flüssigkeit in 5 Teile aufteilen: Vier Fünftel befinden sich im Interstitium und nur ein Fünftel der Flüssigkeit nimmt als Blutplasma an der Zirkulation teil. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen mit 70kg ergeben sich daraus 5 Liter Blutvolumen. Daraus folgt, dass eine ärztliche Flüssigkeitstherapie gezwungenermaßen in diesen venös leicht zugänglichen Intravasalraum erfolgen muss, obwohl dieser nur einen sehr kleinen Anteil an der gesamten, dem Organismus zur Verfügung stehenden Flüssigkeit hat (Jacob und Nohé 2012, S.11; Adams 2007).

Extra- und Intrazellulärraum werden durch semipermeable Membranen getrennt. Diese gestatten lediglich Wasser einen freien Durchtritt, während Kalium und Natrium nur langsam diffundieren. Im Extrazellulärraum besteht mit etwa 141 mmol/l ein hoher Natrium-Gehalt, während im Intrazellulärraum ein hoher Kalium-Gehalt (ca. 140 mmol/l) vorherrscht. Wasser gelangt durch Diffusion so lange zur Seite der höher konzentrierten Teilchen, bis ein Konzentrationsausgleich stattgefunden hat – die so genannte Osmose (Schulte am Esch und Bause 2011, S.51; Adams 2007). Im gesunden Organismus sorgen aber nicht die Diffusion, sondern vor allem Ionenpumpen, wie die Natrium-Kalium-ATPase, für einen Konzentrationsausgleich (Jacob und Nohé 2012, S. 14). Die sogenannte Osmolarität beschreibt, wie viele osmotisch aktive Teilchen in einem Liter Flüssigkeit gelöst sind und beträgt sowohl für den Intra-, als auch für den Extrazellulärraum ca. 290 mosmol/kg Flüssigkeit. Das heißt, dass zwar intra- und extrazellulär der gleiche osmotische Druck herrscht, jedoch unterschiedliche Konzentrationen der Elektrolyte Natrium und Kalium vorliegen (Adams 2007). Dies alleine ist allerdings noch nicht ausreichend, um ein konstantes intravasales Volumen aufrecht zu halten. Durch Eiweiße, vor allem durch Albumin, die eine große Oberfläche und eine enorme Fähigkeit zur Wasserbindung besitzen, entsteht ein Sog in die Kapillaren, der Flüssigkeit im Intravasalraum hält und deren Abstrom in das Gewebe verhindert. Man spricht hierbei vom kolloidosmotischen oder auch onkotischen Druck (Adams 2007). Eine intakte Barriere zwischen Gefäßen und Interstitium lässt sowohl besagte Eiweißmoleküle als auch größere Blutzellen nicht durch und sorgt so für einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt.

Die zuallererst vom britischen Physiologen Ernest Starling postulierte Rechnung, wonach der hydrostatische Druck dem onkotischen Druck gegenübersteht und so für eine homogene Verteilung der Flüssigkeiten ohne Abdriften ins Gewebe mit folglich Ödembildung gesorgt werde, wurde über 100 Jahre lang als Modell des Flüssigkeitshaushalts betrachtet und gelehrt (Jacob und Nohé 2012, S.16). Seit 2000 beziehungsweise 2004 existieren aber neue Erkenntnisse, die nahe legen, dass sowohl die endotheliale Glykokalix, als auch der Endothelial surface layer wesentlich zur Aufrechterhaltung dieser Barriere beitragen (Pries 2000; Jacob et al. 2007a; Rehm et al. 2004). Diese Erkenntnis schmälert die Bedeutung der interstitiellen Proteinkonzentration für die Aufrechterhaltung einer Gefäßbarriere. Erst das Zusammenwirken verschiedener größerer Moleküle mit einer endothelialen Glykokalix bildet ein Endothelial surface layer, welches wiederum letztlich das Gefäßsystem gegen das Abströmen von

Plasmateilen ins Gewebe schützt (Jacob und Nohé 2012, S.18). Bei einer Zerstörung der Glykokalix - beispielsweise durch Entzündung – bricht die Barriere zusammen, der kolloidosmotische Druck, der Wasser intravasal hält, wirkt nicht mehr und es resultieren ein intravasaler Volumenmangel und ein interstitielles Ödem. Die Entstehung von Ödemen ist wiederum mit einer erhöhten Letalität assoziiert, wie Lowell et al. 1990 feststellten.

Auf die Folgen dieser Zerstörung und ihre genaueren Ursachen soll im folgenden Absatz eingegangen werden.

1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen

Jacob und Nohé legen 2012 in ihrem Buch mehrere Ursachen, wie das Endothelial surface layer zerstört werden kann, dar (S.26ff.). So führt zum Beispiel eine Ischämie zu Gewebeschäden. Eine nach der ischämischen Phase auftretende Reperfusionsphase kann die ohnehin schon angegriffene Gefäßbarriere dann noch nahezu komplett zerstören. Interessanterweise konnten mehrere Studien zeigen, dass auch eine Volumenüberladung durch (iatrogene) Hypervolämie bei gesunden Patienten den Endothelial surface layer nachhaltig schädigen kann (Jacob et al. 2003; Rehm et al. 2000; Rehm et al. 2001). Diese Erkenntnisse sind in Hinblick auf die am Marburger Universitätsklinikum durchgeführte „Volumenstudie“ natürlich von ganz besonderem Interesse und werden später noch diskutiert. Ferner kann ein Trauma oder eine – oft mikrobiell verursachte – Inflammation dazu beitragen, dass die endotheliale Glykokalix ihre abschirmende Funktion einbüßt (Mulivor und Lipowsky 2004). Diese zerstörte Kapillarmembran –auch „capillary leak“ genannt – führt zu einem Abdriften onkotisch wirksamer Substanzen ins Interstitium mit einer resultierenden Ödembildung ebendort, einem Mangel an Flüssigkeit intravasal und zu einer konsekutiven Verminderung der kardialen Vorlast und des Herzzeitvolumens. Sinkt wiederum der mittlere Blutdruck während einer (nicht herzchirurgischen) Operation unter 55 mmHg, so steigt das Risiko, ein akutes Nierenversagen oder Myokardschäden zu erleiden, an (van Waes et al. 2016; Sun et al. 2015; Walsh et al. 2013). Die Maximalvariante dieses Volumenmangels ist dann der hypovolämische Schock. (Auf andere Formen des Schocks – anaphylaktisch, neurogen, kardial und septisch – soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden). Der hypovolämische Schock wiederum kann in vier Formen unterteilt werden:

Formen des hypovolämischen Schocks:	mögliche Ursachen:
hämorrhagisch	akute Blutung durch Trauma, OP, gastrointestinal KEINE wesentliche Gewebeschädigung
hypovolämisch	KEINE akute Blutung; Abnahme des Blutvolumens durch Verbrennung, Exsudation über Wundflächen, Exsikkose, Ileus, ungenügende Flüssigkeitsaufnahme, Pankreatitis, Erbrechen, Diarrhö
traumatisch – hämorrhagisch	Blutung UND Gewebeschädigung mit Freisetzung von Mediatoren (Zytokine, Leukotriene, Thromboxan, etc.)
traumatisch – hypovolämisch	KEINE akute Blutung; Abnahme des Blutvolumens UND Freisetzung von Mediatoren; bei Verbrennungen und Verätzungen

Tabelle 1: Formen des hypovolämischen Schocks (nach Adams 2007 und 2005; Schulte am Esch und Bause 2011, S.483ff.)

1.1.3 Regulationsmechanismen des Organismus

Die rasche Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und die damit verbundene renale Minderperfusion führt physiologisch zu einer sympathoadrenergen Reaktion mit einer Noradrenalin- und Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark, die dafür Sorge tragen soll, dass über eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren kardiale Frequenz und Kontraktilität steigen, während α -Rezeptoren durch Vasokonstriktion den Blutdruck aufrechterhalten um die Blut- und Sauerstoffversorgung vital wichtiger Organe weiterhin zu gewährleisten (Adams 2007). Durch eine Aktivierung des Renin–Angiotensin–Aldosteron-Systems (RAAS) werden Natrium und Wasser verstärkt resorbiert und sorgen für mehr Volumen. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sorgt ferner für eine Verengung venöser Kapazitätsgefäße und erhöht dadurch wiederum die kardiale Vorlast (Adams 2007; Schulte am Esch und Bause 2011, S.52). Ebenso trägt die Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH) aus der Neurohypophyse zu einer Vasokonstriktion bei und verhindert durch eine Wasserretention weitere Volumenverluste über die Nieren.

Im gegenteiligen Fall, also einer durch eine Hypervolämie erhöhten kardialen Vorlast, wird aus dem rechten Herzvorhof das atriale natriuretische Peptid (ANP) freigesetzt, das renal für eine verstärkte Wasserausscheidung sorgt (Calderone 2004).

Im nächsten Absatz werden Grundlagen der (perioperativen) Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution dargestellt, sowie kurz auf die möglichen Formen der iatrogenen Flüssigkeitstherapie eingegangen und einige gängige Infusionslösungen vorgestellt.

1.2 Flüssigkeitstherapie

An dieser Stelle soll primär auf die Grundlagen einer perioperativen Flüssigkeitstherapie eingegangen werden. Andere Formen der Flüssigkeits- und Volumengabe, wie zum Beispiel präklinisch im Rettungsdienst oder im Rahmen einer intensivmedizinischen Versorgung werden an dieser Stelle nicht erwähnt, da sich die am Marburger Universitätsklinikum durchgeführte „Volumenstudie“ nur auf eine perioperative Flüssigkeitsgabe bezieht.

1.2.1 Grundlagen

Die Nieren eines gesunden und normalgewichtigen Erwachsenen scheiden täglich ca. 1400 ml Flüssigkeit aus. Um toxische harnpflichtige Substanzen auszuschcheiden, ist eine Mindesturinmenge von 600 – 1000 ml nötig. Um dieses zu gewährleisten, ist eine tägliche Wasseraufnahme von ca. 1300 ml nötig – meist werden aber bis zu 2500 ml Wasser pro Tag aufgenommen. Daraus ergeben sich rechnerisch 20-30 ml/kg KG Mindestbedarf an täglicher Flüssigkeit (bzw. 1,5 ml/kg KG/h) (Schulte am Esch und Bause 2011, S.54; Striebel 2012, S.151). Die in diesem Kapitel genannten Zahlen und Werte beziehen sich immer auf gesunde, normalgewichtige Erwachsene von ca. 70 kg. Der Bedarf von Kindern oder Intensivpatienten ist hierbei nicht berücksichtigt und kann stark vom Bedarf eines gesunden Erwachsenen abweichen!

Wasserbilanz eines gesunden Erwachsenen:

Flüssigkeitsaufnahme in ml:		Flüssigkeitsabgabe in ml:	
Trinken	1200	Urin	1400
feste Nahrung	900	perspiratio insensibilis	850
Oxidationswasser	300	Fäzes	150
Summe	2400	Summe	2400

Tabelle 2: Wasserbilanz eines gesunden Erwachsenen (nach Schulte am Esch und Bause 2011, S.53 Tabelle A-3.2)

1.2.2 intraoperative Flüssigkeitsgabe

Intraoperativ muss bedacht werden, dass der Patient nicht nur mit dem oben erwähnten Basisbedarf von 1,5 ml/kg KG/h versorgt werden muss, sondern auch durch die Operation Flüssigkeitsverluste erleidet, sowie bedingt durch präoperative Nüchternheit von vornherein ein gewisses Defizit mitbringt. Operative Verluste erklären sich zum einen durch Verdunstung über größere Wundflächen (z.B. bei eröffnetem Abdomen bei einer Laparotomie), als auch durch die Absonderung von Flüssigkeit ins Gewebe, das operativ eröffnet und somit geschädigt wird und natürlich durch Blutverluste und Verluste über Drainagen (Striebel 2012, S.151). In der Literatur variieren die Zahlen, die zum Ausgleich intraoperativer Verluste nötig sind, deutlich. Während man früher von Verlusten bis zu 15 ml/kg KG/h ausging, weisen neuere Untersuchungen Werte von unter 1 ml/kg KG/h nach (Striebel 2012, S.151; Schulte am Esch und Bause 2011, S.54; Jacob et al. 2007b). Den Nachholbedarf durch längere präoperative Nüchternheit kann man anhand der oben genannten 1,5 ml/kg KG/h errechnen. Bei einer wie von der DGAI empfohlenen 2-stündigen Nüchternphase vor einem operativen Eingriff ergibt sich dadurch bei einem 70 kg schweren Patienten ein Nachholbedarf von $2 \times 70 \times 1,5 \text{ ml/kg KG}$, also 210 ml. In der Realität ergeben sich aber meist viel längere Nüchternheitsintervalle, da sich OP-Zeiten verschieben oder Patienten aus Sorge oder Anspannung in der Nacht vor ihrer Operation gar nichts zu sich nehmen.

Für eine Flüssigkeitstherapie im Rahmen der Anästhesie lassen sich also die drei folgenden Werte aufsummieren:

Basisbedarf + präoperatives Defizit/h Nüchternheit + operative Verluste

1.2.3 Ziele einer Flüssigkeitstherapie

Eine Flüssigkeitstherapie sollte einerseits das Intravasalvolumen, also das „Volumen“ per se anheben, die Gewebeoxygenierung durch ein erhöhtes Sauerstoffangebot verbessern, die Vorlast anheben und einen idealen mikrovaskulären Perfusionsdruck gewährleisten (Sevinc 2008). Das ideale Präparat hierfür existiert bis heute nicht, da die beiden großen Gruppen an Infusionslösungen, die im Folgenden vorgestellt werden, beide (Gruppen-) spezifische Vor- und Nachteile aufweisen.

1.2.4 Formen der anästhesiologischen Flüssigkeitstherapie

Thomas Graham, ein Chemiker, schrieb 1861 erstmals von „kolloidalen“ und „kristalloiden“ Lösungen. Diese Einteilung hat sich bis heute bewährt. Während sich

kristalloide Lösungen gleichmäßig im Interstitium und im Intravasalraum verteilen, verbleiben Kolloide vorwiegend im Intravasalraum. Adams und Striebel bezeichnen daher eine Therapie mit kolloidalen Lösungen als „Volumenersatz“, während sie Kristalloide als „Flüssigkeitsersatz“ bezeichnen. Deswegen ist die Bezeichnung der Marburger Studie als „Volumenstudie“ möglicherweise etwas irreführend, da gemäß Studienprotokoll nur kristalloide Ringer-Acetat-Lösung verwendet wurde.

Im folgenden Absatz werden die zwei großen Gruppen der zur Verfügung stehenden Flüssigkeitsersatzmittel kurz beleuchtet und mehrere Therapieschemata dargestellt.

1.2.4.1 kristalloide Lösungen

Kristalloide Infusionslösungen sind meist isotone Lösungen, die mit ca. 290 mosmol/l etwa die gleiche Osmolarität wie das Blutplasma haben und denen Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Chlorid, etc. zugesetzt sind. Im Falle einer geringeren oder höheren Osmolarität spricht man von hypotonen oder hypertonen Lösungen (Striebel 2012, S.140). Neben der Unterteilung anhand der Osmolarität kann man kristalloide Lösungen auch anhand des Elektrolytgehaltes unterscheiden. So spricht man von Voll-, Zweidrittel-, Halb-, oder Eindrittelelektrolytlösungen – je nachdem, wie hoch deren Elektrolytgehalt im Verhältnis zum Blutplasma ist (Schulte am Esch und Bause 2011, S.63; Striebel 2012, S.140).

Als balancierte Lösungen bezeichnet man solche, die fast gänzlich dieselbe Zusammensetzung wie menschliches Plasma aufweisen, also isoton sind, einen idealen physiologischen Chloridanteil haben und mit metabolisierbaren Anionen versetzt sind (Adams 2007). Ein kristalliner Flüssigkeitsersatz sollte am besten mit balancierten Vollelektrolytlösungen erfolgen, um möglichst gering in den physiologischen Wasser- und Elektrolythaushalt des Körpers einzugreifen (Heringlake et al. 2012; Simon und Marx 2011).

Beispiele für kristalloide Lösungen sind:

- 0,9% NaCl
- Ringer-Lösung
- Tutofusin®
- Sterofundin®
- Ringer-Laktat
- Ringer-Acetat
- Jonosteril®

Gemäß der 2014 veröffentlichten S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen gibt es aus der Literatur keine Empfehlung für den bevorzugten Einsatz einer bestimmten kristalloiden Lösung. Die S3-Leitlinie unterstreicht lediglich, dass isotone Kochsalzlösungen zum periinterventionellen Volumenersatz nicht mehr gegeben werden sollen (Empfehlungsgrad A= starke Empfehlung).

Kristalloide Lösungen verbleiben nur etwa eine Stunde im Intravasalraum; ihr mittlerer Volumeneffekt beträgt in etwa 30 Minuten (Shoemaker 1976; Schulte am Esch und Bause 2011, S.63). Um beispielsweise einen Liter Blutverlust zu ersetzen, braucht man ca. 4 Liter einer kristalloiden Lösung (Ottoson et al. 1991). Hier zeigt sich auch der erste Nachteil dieser Form von Infusionslösungen: die enorme Menge, die z.T. appliziert werden muss, kann zu Ödembildungen im Interstitium oder in der Lunge führen. Durch den sinkenden kolloidosmotischen Druck kommt es zu kleineren Leckagen an den Kapillaren („capillary leak“) und Flüssigkeit wird ins Gewebe gedrängt. Die konsekutiven Ödeme wiederum sind mit einer erhöhten Letalität assoziiert und gefährden den Patienten maßgeblich (Lowell et al. 1990).

Ferner können die den Infusionslösungen zugesetzten Elektrolyte über eine Hämodilution zu einer Elektrolytverschiebung führen bzw. durch die zugeführten Elektrolyte Elektrolytstörungen auslösen. Säure-Basen-Störungen, wie die hyperchlorämische Azidose, sind unbedingt zu vermeiden (Heringlake et al. 2012).

Die Vorteile balancierter kristalloider Lösungen liegen klar auf der Hand: die Produkte sind günstig, rufen per se keine Nebenwirkungen hervor und allergische Reaktionen gibt es im Gegensatz zu kolloidalen Produkten auch nicht. Die Flüssigkeitssubstitution mit kristalloiden Lösungen mindert das Risiko der Übertragung von Infektionserregern und der Zufuhr körperfremder Substanzen (Heringlake et al. 2012).

Deswegen ist es beispielsweise Rettungsassistenten im Rahmen der „Notkompetenz“ gestattet, ohne ärztliches Beisein eine kristalloide Lösung intravenös zu verabreichen.

Ferner erhöhen kristalloide Infusionslösungen die Diurese, dies kann natürlich dem Patienten ab einer bestimmten Menge auch zum Nachteil gereichen.

1.2.4.2 kolloidale Lösungen

Kolloidale Infusionslösungen kann man in zwei Gruppen unterteilen: Natürliche, d.h. körpereigene und künstliche Lösungen.

Zu den natürlichen Kolloiden zählen Humanalbumin und gefrorenes Frischplasma; während Stärke- und Gelatinepräparate künstliche Kolloide darstellen (Striebel 2012, S.142).

In Europa ist vor allem die Verwendung künstlicher Kolloide wie etwa Gelatine, Dextran oder Hydroxyethylstärke (HES) gebräuchlich. Die Verwendung körpereigener Lösungen wie Humanalbumin oder Frischplasma hingegen birgt stets die Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten; ferner sind künstliche Mittel kostengünstiger, gut verfügbar und lagerfähig (Adams 2007). Kolloidale Lösungen enthalten große Makromoleküle, die gesunde Zellmembranen nicht durchqueren können und durch Wasserbindungskapazität den kolloidosmotischen Druck aufrechterhalten (Jacob und Nohé 2012, S.95; Striebel 2012, S.142). Das heißt, dass Kolloide, im Gegensatz zu Kristalloiden, vorwiegend im Intravasalraum verbleiben. Sie werden auch als „Plasmaexpander“ bezeichnet, sobald ihre Wasserbindungskapazität die des Plasmas übersteigt, sie also hyperonkotisch sind. Kolloidale Lösungen stehen in hypo-, iso, oder hyperonkotischer Form zur Verfügung – je nach ihrem Verhalten zum onkotischen Druck des Plasmas.

Gelatine wird aus Rinderkollagen gewonnen und ist im Wesentlichen isoonkotisch. Der primäre Volumeneffekt beträgt 70-100% (Wilhelm 2013) und die Wirkdauer ist – bedingt durch eine rasche renale Elimination - sehr kurz. Nachteile der Gelatine sind sowohl Unverträglichkeitsreaktionen als auch Gerinnungsstörungen (Simon und Marx 2011). Für ein Risiko der Übertragung von BSE-Prionen gibt es bislang keinen Anhalt (Karow und Lang-Roth 2016, S.455). Während Heringlake et al. 2012 schreiben, dass die „Sicherheit und Effizienz der Gelatinepräparate (...) derzeit (...) nicht zuverlässig eingeschätzt werden“ kann, unterscheidet die S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen aus dem Jahr 2014 nicht zwischen Humanalbumin, Gelatine oder HES beim periinterventionellen Gebrauch kolloidaler Lösungen und stellt alle drei Produkte auf eine gleichberechtigte Stufe beim Erwägen einer Therapie.

Dextrane sind isoonkotisch, werden aus Saccharosesirup hergestellt und haben einen wahrscheinlichen Volumeneffekt von 100% (Jacob und Nohé 2012, S.106). Da Dextrane allergische Reaktionen auslösen können, werden sie in Deutschland kaum noch benutzt und spielen somit in der Patientenversorgung keine Rolle mehr (Heringlake et al. 2012).

Hydroxyethylstärke (HES) wird aus Mais- oder Kartoffelstärke gewonnen und ist in einer Vielzahl von Präparaten erhältlich. HES-Lösungen sind iso- oder hyperonkotisch und ihr Volumeneffekt beträgt 100 bis 150 %; die Volumenwirkdauer beträgt in etwa vier Stunden (Adams 2007). Unerwünschte Wirkungen von HES reichen vom Auftreten eines Pruritus (= hartnäckiger Juckreiz) bis zur Beeinträchtigung der Blutgerinnung (Wilhelm 2013) und Nierenversagen bei Intensivpatienten. Gemäß der 2014 veröffentlichten S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen soll HES derzeit bei kritisch kranken Patienten nicht verwendet werden und eine intensivmedizinische Volumentherapie sollte primär mittels Kristalloiden erfolgen. Auch bei akutem Blutverlust sollte HES nur als Mittel 2. Wahl in Erwägung gezogen werden (Karow und Lang-Roth 2016, S. 455).

Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) rät seit 2013 sogar von der Verwendung von HES bei Patienten mit Sepsis und Verbrennungen ab. Weitere Kontraindikationen für HES sind eingeschränkte Nierenfunktion, intrakranielle Blutungen, Dehydratation, Lungenödem und schwere Gerinnungs- und Leberfunktionsstörungen (Karow und Lang-Roth 2016, S.455). Da diese Kontraindikationen in der Praxis nicht befolgt werden, hat das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA am 12. Januar 2018 empfohlen, die Zulassung von HES-Präparaten vollständig ruhen zu lassen.

Bevor die synthetischen Kolloide auf den Markt kamen, war Humanalbumin das Standardkolloid. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos und der höheren Kosten, wird Humanalbumin zusehends weniger verwendet. Da es allerdings ein nur geringes allergenes Potential birgt und über einen nahezu physiologischen onkotischen Druck verfügt, ist es eigentlich ein „ideales“ Volumenersatzmittel (Heringlake et al. 2012).

Meist wird es in der Intensivmedizin in Zusammenhang mit Albuminmangelzuständen und den daraus resultierenden Folgen wie Ödemen, Aszitesbildung oder Pleuraergüssen verwendet und kommt als Volumenersatzmittel kaum mehr zur Anwendung.

Fresh Frozen Plasma (FFP) schließlich wird primär zur Therapie von Gerinnungsstörungen und nicht zur alleinigen Volumengabe eingesetzt. Es enthält alle Proteine des Plasmas und Gerinnungsfaktoren. Es muss ABO-Blutgruppenkompatibel transfundiert werden und weist als menschliches Produkt ein Restrisiko bezüglich der Übertragung von Infektionskrankheiten auf (Schulte am Esch und Bause 2011, S.73).

1.2.4.3 Therapieschemata

In der perioperativen Flüssigkeitstherapie existieren verschiedene Formen der Applikation intravenöser Infusionen, die kurz stichpunktartig erläutert werden sollen. Im Großen und Ganzen sind die Begriffe aber z. T. recht vage gefasst und erfahren in der Literatur leider keine einheitliche Definition.

Goal-directed therapy (GDT)	Monitoregeführtes Schema zur intraoperativen Flüssigkeits- und Vasopressorengabe
Early goal-directed therapy (EGDT)	Behandlungskonzept bei schwerer Sepsis, das eine frühe und hohe Flüssigkeitszufuhr beinhaltet; in Interventionsstudien gescheitert
Restriktiv	Limitation des verabreichten Volumens
Zero – balance	ähnlich dem restriktiven Schema; Volumenüberladung soll vermieden werden
Liberal	Infusion größerer Flüssigkeitsmengen um Intravasalvolumen und Organperfusion zu erhöhen

Tabelle 3: verschiedene Therapieschemata (nach Grünewald et al. 2012; Jacob und Nohé 2012; Rivers et al. 2001; O’Neal et al. 2015; Voldby und Brandstrup 2016)

1.2.5 Probleme und Grenzen der Flüssigkeitstherapie

Die obige Darstellung der kristalloiden und der kolloidalen Flüssigkeitsersatzprodukte dient nur dem groben Überblick und soll an dieser Stelle nicht vertieft werden, da in der Marburger Studie nur kristalloide Lösungen verwendet wurden und kein Vergleich zwischen kristalloiden und kolloidalen Produkten angestellt wurde. Im Folgenden soll kurz darauf eingegangen werden, welche Auswirkungen ein (iatrogen bedingtes) Zuviel oder Zuwenig an Flüssigkeit auf den menschlichen Körper hat, welche Fehler am häufigsten auftreten und wie sie gegebenenfalls vermieden werden können.

1.2.5.1 Hypovolämie und deren Folgen für den Organismus

Im Falle einer Hypovolämie, also einem intravasalen Volumenmangel, sinkt die kardiale Vorlast und damit konsekutiv der Blutdruck und das Herzzeitvolumen. Als sympathoadrenale Reaktion erhöht sich kompensatorisch über β_1 -Rezeptoren die Herzfrequenz und α -Rezeptoren führen zu einer peripheren Vasokonstriktion. Da das Sauerstoffangebot an den Körper vom Herzminutenvolumen (und natürlich vom arteriellen Sauerstoffgehalt) abhängig ist, resultiert aufgrund des verringerten

Herzminutenvolumens ein Sauerstoffmangel an Organen und Gewebe. Diese Gewebhypoxie führt zum Zelluntergang durch Natriumeinstrom, da energieabhängige Ionenpumpen wie z.B. die Natrium-Kalium-ATPase im hypoxämischen Zustand nicht arbeiten können. Während lebenswichtige Organe wie Herz und ZNS vorerst noch ausreichend perfundiert werden, kommt es an so genannten „Schockorganen“ wie Lunge und Niere durch die Hypoxie zu Schäden, die renal von Oligurie, akutem Nierenversagen bis hin zur irreversiblen Tubulusnekrose bzw. pulmonal von Hypoventilation über Lungenödem bis hin zum ARDS, reichen. Durch die verringerte dem Körper zur Verfügung stehende intravasale Flüssigkeit kommt es reaktiv zu einer Zunahme der Blutviskosität mit konsekutiver Mikrothrombenbildung und Gerinnungsstörungen (Auerhammer 2010; Striebel 2012, S.155; Jacob und Nohé 2012, S.26).

Darüber hinaus sinken die Sauerstoffspannung im Gewebe und die gastrointestinale Perfusion durch eine Hypovolämie (Villain 2009).

Blalock und Minot zeigten bereits 1940, dass ein durch Hypovolämie verursachter Schock mit einer hohen Mortalität verbunden ist, während Shires et al. 1961 darlegten, dass eine Gabe von Blutkomponenten und Ringer-Laktat diese Mortalität senken kann.

Klinisch zeigen sich bei Volumenmangel neben Hypotonie, Tachykardie und Oligurie beispielsweise stehende Hautfalten, blasses Hautkolorit, Kaltschweißigkeit oder trockene Schleimhäute.

1.2.5.2 Das Problem der iatrogenen Hypervolämie

Hypervolämie schädigt den Organismus ebenso wie eine Hypovolämie. Zum einen müssen die Nieren mehr exkretorische Arbeit leisten (Holte et al. 2002b), außerdem wird Flüssigkeit, die über eine gesteigerte Urinproduktion den Körper nicht verlassen kann, im Interstitium in Form von Ödemen gespeichert (Striebel 2012, S.150). Letztere sind wiederum mit einer erhöhten Letalität assoziiert (Lowell et al. 1990). Cotton et al. zeigten 2006, dass eine vor allem mit kristalloiden Flüssigkeiten induzierte Volumenüberladung negative Auswirkungen auf pulmonale, kardiale und intestinale Funktionen haben kann. Eine aggressive präklinische kristalloide Flüssigkeitstherapie bei schwerverletzten Patienten scheint sogar das Risiko für ein sekundäres abdominelles Kompartmentsyndrom (ACS) zu erhöhen (Madigan et al. 2008).

Silva et al. wiesen 2013 bei Patienten, die sich größeren Operationen unterzogen und dabei intraoperativ übermäßig viel Flüssigkeiten erhielten, häufigere postoperative intensivmedizinische Komplikationen und eine höhere Krankenhausmortalität nach

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten 2016 Aga et al., die anhand von kolorektal operierten Patienten nachwiesen, dass eine größere perioperative Volumengabe zu einer verlängerten Erholungszeit führt.

Barak et al. zeigten 2004 eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer Gabe von mehr als drei Litern kristalloider bzw. mehr als 500 ml kolloidaler Flüssigkeiten und einer postoperativen Koagulopathie bei größeren Bauchoperationen.

2003 wurde mit 172 Patienten eine große Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, die bei elektiven kolorektalen Eingriffen ein restriktives Flüssigkeitsregiment mit einem kristalloidbetonten liberalen Schema verglich. Dabei hatte die Gruppe, die mit einem restriktiven Schema behandelt wurde, deutlich weniger perioperative kardiopulmonale Probleme und Wundheilungsstörungen als die Vergleichsgruppe, die mehr Flüssigkeit erhielt (Brandstrup et al. 2003).

2002 legten Holte et al. dar, welche Folgeschäden eine perioperative (kristalloide) Volumenüberladung mit sich bringen kann. So wird z.B. das linksventrikuläre Schlagvolumen beeinträchtigt und die Gefahr, eine myokardiale Ischämie zu entwickeln, steigt. Gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus steigt zwar zunächst die Schlagkraft nach Volumengabe – ab Überschreiten einer bestimmten Grenze der Vordehnung ist jedoch dieser Mechanismus erschöpft (Jacob und Nohé 2012, S.36).

Die größere Flüssigkeitsmenge kann zudem die Lungenfunktion beeinträchtigen und zu pulmonalen Ödemen, Atelektasen und Pneumonie führen. Die daraus resultierende verringerte Oxygenierung des Gewebes wiederum kann zu einer verzögerten Wundheilung führen. Holte et al. führen sogar eine Verzögerung der Darmtätigkeit in Folge eines intestinalen Schleimhautödems in Zusammenhang mit einer exzessiven perioperativen Flüssigkeitsgabe auf.

Arieff wies 1999 anhand von 13 Patienten nach, dass pulmonale Ödeme in den ersten 36 postoperativen Stunden vor allem dann auftreten, wenn intraoperativ mehr als 67 ml/kg/d Flüssigkeit verabreicht wurde.

Takil et al. konnten ebenso wie Holte et al. 2002 zeigen, dass größere Mengen an infundierter Ringer-Laktat-Lösung zu Hyponatriämie und respiratorischer Azidose führen.

Schon 1983 zeigten Chan et al. ein erhöhtes Risiko für Anastomoseninsuffizienzen bei gastrointestinalen Eingriffen mit Volumenüberladung.

Holte et al. zeigten 2007, dass ein restriktives Schema bei Fast-Track-Darmoperationen, verglichen mit einer liberalen Flüssigkeitsgabe, zu einer signifikanten Verbesserung der

Lungenfunktion und weniger postoperativer Hypoxämie führt. Allerdings schien die Morbidität in der Gruppe, die ein restriktives Volumenschema erhielt, erhöht zu sein.

Zusammenfassender Überblick:

Folgen einer Hypovolämie:	Hypervolämie erhöht das Risiko für:
Blutdruckabfall	Ödembildung
Herzfrequenzsteigerung	Anastomoseninsuffizienz
(Gewebe-)hypoxie mit metabolischer Azidose	Hyponatriämie
Organschäden	respiratorische Azidose
Endothelschäden	Wundheilungsstörungen
renale Minderperfusion	Verringerung des Schlagvolumens
Zunahme der Blutviskosität mit Mikrothrombenbildung und Gerinnungsstörung	Koagulopathie
pulmonale Schäden bis hin zum ARDS	Verlängerung des intensivmedizinischen Aufenthalts
erhöhte Mortalität	höhere Krankenhausmortalität

Tabelle 4: Hypo- und Hypervolämie und Folgen

1.3 aktuelle Studienlage zur Flüssigkeitstherapie

Im folgenden Kapitel wird ein Überblick über die aktuelle Forschungs- und Studienlage bezüglich intraoperativer Flüssigkeits- und Volumengabe gegeben. Da die prä- und intraoperative Volumengabe seit Jahren ein bekannter Streitpunkt ist, soll wiedergegeben werden, wer aus welchen Gründen für welches Volumenschema plädiert und welche Flüssigkeitsgruppen wann eingesetzt werden sollen. Auf die Studienlage zur Flüssigkeitstherapie kritisch kranker Intensivpatienten und Kinder wird im Folgenden nur am Rande eingegangen, da dies sonst den Rahmen sprengen würde. Die hier genannten Studien und Lehrbücher beziehen sich somit in der Regel auf die perioperative Betreuung chirurgischer Patienten.

Zuerst sollen prägnante Punkte der im August 2014 veröffentlichten S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ der AWMF, die bis Juni 2017 Gültigkeit besaß und sich zurzeit in Revision befindet, dargestellt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) ist an dieser Leitlinie zusammen mit mehreren anderen Fachgesellschaften beteiligt. Zur Diagnose eines

Volumenmangels sind gemäß dieser Leitlinie dynamische Vorlastparameter wie z.B. die Schlagvolumenvarianz (SVV) oder ein Lagerungsmanöver zur Autotransfusion (Trendelenburg) besser geeignet, als der zentrale Venendruck (ZVD). Zur Beurteilung des Volumenstatus sollte bei Intensivpatienten und im Falle einer unklaren hämodynamischen Instabilität eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt werden. Die S3-Leitlinie unterscheidet im Folgenden zwischen peri-interventionellem und intensivmedizinischem Gebrauch von Volumenersatzmitteln.

Volumentherapie bei peri-interventionellen Patienten:

- * kolloidale Lösungen (6% HES130 und Gelatine) gleichberechtigt zu Kristalloiden
- * balancierte kristalloide bzw. kolloidale Lösungen bevorzugen
- * balancierte kristalloide isotone Vollelektrolyt-Lösungen bevorzugen
- * Kolloide: Humanalbumin, Gelatine und HES gleichberechtigt
- * Kolloide: Allergien, Nierenverschädigung, Gerinnungsbeeinflussung und Komorbiditäten beim Patienten beachten
- * keine Verwendung isotoner Kochsalzlösungen

Volumentherapie beim intensivmedizinischen Patienten:

- * prinzipiell kristalloide Lösungen bevorzugen
- * kein HES bei kritisch Kranken verwenden
- * bei akuter Hypovolämie Gelatine und Humanalbumin zusätzlich zu Kristalloiden
- * balancierte kristalloide und kolloidale Lösungen bevorzugen
- * keine hypoosmolaren Lösungen bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten
- * keine Verwendung isotoner Kochsalzlösungen
- * balancierte kristalloide isotone Vollelektrolyt-Lösungen bevorzugen

Es gilt zu beachten, dass die Deutsche Sepsisgesellschaft (DSG) einzelnen Empfehlungen der S3-Leitlinie, wie zum Beispiel der Empfehlung, dass periinterventionell balancierte kristalloide bzw. balancierte kolloidale Lösungen gleichwertig verwendet werden können, nicht zustimmt.

Green et al. veröffentlichten 2016 eine retrospektive Studie, die 1395 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) umfasst und die die intraoperative Verwendung von HES mit der alleinigen Gabe kristalloider Flüssigkeiten bezüglich der Folgen für diese Patienten verglich. Patienten, die HES erhielten, hatten postoperativ ein

erhöhtes Risiko für mechanische Beatmung, intensivmedizinische Behandlung, Notwendigkeit einer Hämodialyse, sowie eine gesteigerte 30-Tage-Mortalität.

Zu beachten gilt natürlich, dass die von Green et al. untersuchten Patienten krankheitsbedingt ein Patientengut mit einem hohen operativen Risiko darstellen.

Voldby und Brandstrup liefern 2016 in einem Review folgende Ergebnisse, die Flüssigkeitstherapie bei abdominalchirurgischen Patienten umfassend:

- * **elektive Eingriffe: GDT und „zero-balance“ - Therapie reduzieren signifikant postoperative Komplikationen im Vergleich zur Standardtherapie**
- * **ambulante Eingriffe: 1-2 Liter balancierter kristalloider Lösungen reduzieren PONV und verbessern das Wohlbefinden**
- * **vorsichtige balancierte Flüssigkeitstherapie vermeidet negative Folgen einer Volumenüberladung wie Ödembildung, Inflammation und verzögerte Wundheilung**

Es gilt zu beachten, dass dieses Review keinen expliziten Vergleich zwischen verschiedenen (kolloidalen und kristalloiden) Infusionslösungen anstellt, sondern die infundierten Flüssigkeitsmengen respektive Therapieschemata vergleicht.

Lira und Pinsky kommen 2014 in einem Review zu folgenden Ergebnissen:

Kolloide allgemein	Mortalität bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma erhöht; kein Benefit teurerer Kolloide im Vergleich mit günstigeren Kristalloiden; keine Indikation für bevorzugte Routinegabe von Kolloiden statt Kristalloiden
Albumin	als Volumenersatzmittel keine Empfehlung; Benefit bezüglich Mortalität bei Sepsispatienten bis dato nicht bewiesen
HES	Assoziation mit Gerinnungsstörung, vermehrtem Transfusionsbedarf, Nierenersatzverfahren. Keine exakt belegte Assoziation mit Mortalitätssteigerung. Keine Übereinkunft bezüglich genauer Dosis. Sollte folglich als Volumenersatzmittel gemieden werden.
Dextrane / Gelatine	Keine gute Studienlage; keine nachgewiesenen Schäden, aber auch kein erwiesener Vorteil; deswegen Empfehlung, Dextrane und Gelatine nicht zu nutzen.

NaCl 0,9%	Assoziiert mit Entwicklung einer metabolischen Azidose und erhöhtem Risiko für akutes Nierenversagen (AKI); vor allem bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose. Risiko ist geringer, wenn balancierte kristalloide Lösungen verwendet werden. Folgerung: bei Risikopatienten balancierte Kristalloide statt NaCl nutzen
balancierte Kristalloide	Keine nachgewiesenen Schäden soweit; bislang keine Studie, die verschiedene balancierte Kristalloide untereinander vergleicht. Empfehlung: generell Einsatz balancierter Kristalloide und v.a. bei Risikopatienten anstelle von physiologischer Kochsalzlösung.
Volumengabe	Volumengabe idealerweise goal-directed, patientenspezifisch und physiologisch. Besseres Outcome bei goal-directed Therapie als bei liberaler Gabe.

Tabelle 5: Review zu verschiedenen Infusionslösungen (Lira und Pinsky 2014)

2011 gründeten 14 international renommierte Fachleute auf dem Gebiet der Flüssigkeitstherapie die so genannte Fluid Optimization Group (FOG) und veröffentlichten 2015 ihre ersten größeren Ergebnisse, in die Daten aus über 162 Artikeln zur intraoperativen und intensivmedizinischen Flüssigkeitstherapie einfließen. Die Gruppe kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl die perioperative Auswahl einer bestimmten Infusionslösung, als auch das Therapieschema patientenspezifisch und auf Basis physiologischer Grundsätze geschehen sollen. Bei positiver Volumenreagibilität sollten Patienten zur Verbesserung der Perfusion Flüssigkeit erhalten. Die analysierten Daten der Gruppe suggerieren, dass eine Goal-directed-Therapie mit dem Ziel einer Verbesserung der hämodynamischen Situation Komplikationen nach größeren Operationen mindern kann. Hämodynamische Zielsetzungen, die es dabei zu gewährleisten gilt, seien die Aufrechterhaltung eines ausreichenden zirkulierenden Volumens, Perfusionsdrucks und Sauerstoffangebotes.

Die Autoren bemängeln, dass es aufgrund fehlender Standardkriterien bezüglich der Flüssigkeitstherapie im klinischen Alltag zu vollkommen verschiedenen Umsetzungen kommt und dass die Einführung eines allgemeingültigen perioperativen Algorithmus nötig sei. Infusionslösungen sollen gemäß Navarro et al. wie sämtliche anderen intravenösen Medikamente gehandhabt werden und somit mit Bedacht benutzt werden. Balancierte kristalloide Flüssigkeiten können bei kurzen Eingriffen und Patienten mit niedrigem Operationsrisiko gegeben werden. Komplexere Eingriffe können am besten

mit einer Kombination aus Kristalloiden und Kolloiden gehandhabt werden. Bezüglich der Verwendung stärkehaltiger Lösungen legen die Autoren den behandelnden Anästhesisten eine sorgfältige Prüfung der individuellen Risiken des jeweiligen Patienten nahe (Navarro et al. 2015).

Schließlich soll noch eine größere Untersuchung dargestellt werden, die die Menge an infundierten Flüssigkeiten in der Literatur untersucht hat. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein restriktives Schema bei größeren operativen Eingriffen eine Verbesserung für Patienten bezüglich Outcome, Krankenhausverweildauer, Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen und Wundinfektionen zeige. Eine iatrogene Hypervolämie gelte es zu vermeiden. Die bis dato vorhandene Literatur lege eine Überlegenheit der Goal-directed-Therapie gegenüber einem liberalen Schema nahe (Rocca et al. 2014).

Zuletzt sollen an dieser Stelle noch kurz die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Flüssigkeitstherapie aus einem deutschen Lehrbuch wiedergegeben werden.

Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2016:

isotone Vollelektrolytlösungen	<ul style="list-style-type: none"> * Mittel der Wahl zur parenteralen Flüssigkeitssubstitution * auch bei Kindern zugelassen * 1. Wahl zum Volumenersatz * bei isotoner Dehydratation * Nebenwirkung: bei größeren Volumina Azidose → balancierte Lösungen bevorzugen!
Kolloide	<ul style="list-style-type: none"> * Gelatine: keine Empfehlung, da ungenügende Studienlage * HES: nur Mittel 2. Wahl bei akuten Blutverlusten nach Kristalloiden
NaCl 0.9 % = isotone Kochsalzlösung	<ul style="list-style-type: none"> * Indikation bei Hyperkaliämie und hypo- und isotoner Dehydration * bei größerer Infusionsmenge Hyperchlorämie und metabolische Azidose

0,45% Kochsalzlösung (=hypoton) oder Glukose 5%	* bei hypertoner Dehydration (Ursache meist Hybernatriämie) * CAVE Zellödem durch Verteilung ins Interstitium
10% Kochsalzlösung (= hyperton)	* bei Hyponatriämie

Tabelle 6: Kristalloide und Kolloide im Vergleich (nach Karow und Lang-Roth 2016, S.451ff.)

1.4 Kreislaufinstabilität nach Narkoseeinleitung

Eine vorübergehende Kreislaufinstabilität nach Narkoseeinleitung ist in der Anästhesie ein bekanntes Phänomen mit zum Teil nicht unerheblichen Folgen für Patienten. Im folgenden Absatz soll erst erläutert werden, durch welche Parameter eine solche Kreislaufinstabilität definiert ist und welche Konsequenzen sich daraus ergeben.

Lonjaret et al. beschreiben 2014, dass Blutdruck und Herzfrequenz die für den Anästhesisten wichtigsten Zielgrößen in der Beurteilung der hämodynamischen Situation darstellen. Ferner sei durch eine intraoperative Hypotension die Mortalitätsrate erhöht. Die Autoren legen dar, dass es keine weitgehend akzeptierte Definition des Begriffs „intraoperative Hypotension“ gibt, allerdings oft ein Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20% oder ein Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAP) um mehr als 40% vom Ausgangswert als Grundlage benutzt werde. Lonjaret et al. führen folgende Komplikationen bedingt durch eine hämodynamische Instabilität während der Narkose an:

- * **kardiovaskuläre Komplikationen**
- * **akutes Nierenversagen**
- * **myokardiale Schäden**

Mehrere andere Untersuchungen zeigten ähnliche Ergebnisse, nämlich, dass bereits kurze intraoperative Phasen eines mittleren arteriellen Druckes unter 50 mmHg mit einem akuten Nierenversagen (AKI), kardialen Komplikationen und myokardialen Schäden assoziiert seien (Walsh et al. 2013; Sun et al. 2015; van Waes et al. 2016).

2005 fanden Reich et al. in einer über 4000 Patienten umfassenden Studie heraus, dass ein gravierender Blutdruckabfall während einer Narkoseeinleitung, die 10 Minuten dauert, vor allem in der zweiten Einleitungshälfte (also Minuten 5-10) stattfindet und legten folgende mögliche Risikofaktoren für einen Blutdruckabfall nach Einleitung fest:

- * **ASA III-IV Patienten**

- * **Baseline - Mitteldruck < 70 mmHg**
- * **Alter \geq 50 Jahre**
- * **Verwendung von Propofol zur Einleitung**
- * **hohe Dosis an Fentanyl**

Die Autoren um Reich stellten fest, dass eine Hypotension nach Narkoseeinleitung statistisch signifikant mit einer erhöhten Morbiditätsrate und einer verlängerten Krankenhausverweildauer einhergehe. Reich et al. kommen zu dem Schluss, dass die Nichtverwendung von Propofol zur Einleitung bei oben genannten Risikopatienten eine gute Vorsichtsmaßnahme zur Vermeidung einer Hypotension darstellt.

Auch andere Autoren resümieren, dass Propofol das Einleitungshypnotikum ist, das zur größten Reduktion des mittleren arteriellen Drucks bei ASA > II Patienten führt (Benson et al. 2000), es jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Länge der präoperativen Nüchternheit und der Propofol-induzierten Hämodynamik gibt (Morley et al. 2010).

Die hämodynamischen Auswirkungen von Propofol wurden bereits 1993 in einer über 25.000 Patienten umfassenden Studie dargelegt. So führt Propofol vor allem bei älteren Patienten, jungen Frauen, Kaukasiern, bauchchirurgischen Eingriffen und bei Verwendung zusammen mit Opiaten, Benzodiazepinen oder Propranolol zu einer Hypotension (Hug et al. 1993). Die Autoren weisen darauf hin, dass solche kardiovaskulären Auswirkungen sowohl vorhersehbar, als auch kalkulierbar seien.

Ferner werden als weitere medikamentöse Verursacher einer Hypotonie verdampfbare Inhalationsanästhetika, Thiopental und Remifentanyl genannt bzw. ein vorbestehender und nicht korrigierter Volumenmangel (Striebel 2012, S.233).

Auf eine Kreislaufdepression nach Anlage einer Spinalanästhesie bedingt durch Sympathikolyse soll an dieser Stelle nicht genauer eingegangen werden.

Hinsichtlich der Therapie dieser narkoseassoziierten Hypovolämie verweisen manche Autoren auf die kurzfristige Verwendung von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) (Striebel 2012, S.234) bzw. auf die Gabe von kleinen Dosen eines Katecholamins wie z.B. Noradrenalin oder die Korrektur des Volumendefizits durch isoonkotische und balancierte Kolloide (Jacob und Nohé 2012, S.181). Jacob und Nohé empfehlen in einer solchen schwierigen Narkosephase sogar das Anbringen eines erweiterten hämodynamischen Monitoring-Systems (S.180).

1.5 Echokardiografie in der Anästhesie

Da in der Marburger Studie ein transthorakaler Ultraschall Anwendung fand, soll im folgenden Absatz kurz erläutert werden, welchen Stellenwert der transthorakale und transösophageale Ultraschall heute in der Anästhesiologie hat und wann er wie eingesetzt werden kann.

Die TEE ist eine so genannte nicht gefäßinvasive Möglichkeit zur Kreislaufüberwachung und ermöglicht über ein in den Ösophagus eingeführtes Endoskop mit Schallkopf eine gute Beurteilung kardialer Strukturen aufgrund der anatomischen Lage der Speiseröhre hinter dem Herz. Hinsichtlich der Detektion verschiedener Krankheitsbilder wie z.B. Perikarderguss, Endokarditis oder dilatativer Kardiomyopathie gilt die TEE sogar den herkömmlichen Methoden wie Angiografie, CT oder MRT überlegen (Schulte am Esch und Bause 2011, S.413).

Mineri legt 2016 die Vorteile einer transösophagealen Echokardiografie (TEE) dar:

- * **präzise Einschätzung von Herzanatomie und myokardialer Leistung**
- * **präzise Einschätzung rechts- und linksventrikulärer Funktionen**
- * **hohes Maß an Sicherheit**
- * **Identifizierung von Volumenreagibilität**
- * **wenige absolute Kontraindikationen**
- * **intraoperativer Einsatz**
- * **Einsatz im Notfall**
- * **sensitive Detektion myokardialer Ischämie**
- * **Identifikation von Ursachen einer Hypovolämie**
- * **Identifikation pulmonaler Embolien**
- * **Ursachenfindung bei hämodynamischer Instabilität**

Kratz T. et al. weisen 2011 darauf hin, dass in Großbritannien 90% aller klinischen TEE-Untersuchungen von Anästhesisten durchgeführt werden, während dies in Deutschland noch nicht so weit verbreitet ist, obwohl ein Trend in diese Richtung zu erkennen ist. Die Autoren räumen dem anästhesiologischen Ultraschall einen hohen Stellenwert ein und plädieren für eine verbesserte Aus- und Weiterbildung von Anästhesisten.

Im Gegensatz zur TEE stellt die TTE eine rein non-invasive Untersuchungstechnik dar. Transthorakal können dabei Füllungsvolumina in Kammern und Hohlvenen, Herzfunktionen und Morphologien an Herz und größeren thorakalen Gefäßen beurteilt werden.

Kratz T. et al. zeigten 2015 in einer großen prospektiven Studie, dass die transthorakale Echokardiografie auch intraoperativ Einsatz finden kann; allerdings bei bauchchirurgischen Eingriffen nur begrenzt Anwendung findet.

Bereits 2011 plädierten Kratz T. et al. für einen verstärkten Einsatz der Echokardiografie durch Anästhesisten. Sinnvoll sei eine transthorakale Echokardiografie (TTE) z.B. präoperativ zur Detektion des Operationsrisikos bei kardial vorerkrankten Patienten oder postoperativ in der Intensivmedizin und im Aufwachraum. Die Autoren führen folgende Vorzüge einer (intraoperativen) TTE an:

- * **schnell durchführbar**
- * **nicht-invasiv**
- * **schnelle Therapiefindung im Schock**
- * **Grundzüge der TEE für Anfänger zügig erlernbar**
- * **geringer Ausbildungsaufwand**

Jorgensen et al. schließlich schlussfolgern 2016 in einem Review, dass durch eine TTE signifikante kardiale Erkrankungen oder pathophysiologische Auffälligkeiten diagnostiziert werden können. Die TTE ist im perioperativen Patientenmanagement durchführbar und stellt ein unabkömmliches Hilfsmittel für Anästhesisten dar. Um die Folgen und Auswirkungen anästhesiologischer TTE-Durchführungen weiter zu examinieren, sind laut den Autoren noch weitere Studien vonnöten. Vor allem primäre Endpunkte wie Mortalität und Morbidität sollten dabei im Mittelpunkt der Studien stehen.

1.6 minimal–invasive anästhesiologische Messverfahren

In der Marburger Studie wurde als minimal–invasives Messverfahren eine blutige arterielle Blutdruckmessung verwendet. Im nächsten Abschnitt werden kurz anästhesiologische Möglichkeiten des minimal–invasiven Monitorings erläutert.

Seit 1997 existiert für den Gebrauch in der Anästhesie und Intensivmedizin das so genannte Pulse index Continuous Cardiac Output, kurz PiCCO™- System. Es liegt der transpulmonalen Thermodilution zugrunde, wofür sowohl eine arterielle Kanülierung, z.B. in der Arteria femoralis, als auch ein ZVK benötigt werden. Das System ist über eine Pulskonturanalyse in der Lage, kontinuierlich das Herzminutenvolumen zu messen, sowie arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen, systemischen vaskulären Widerstand, intrathorakales Blutvolumen, extravaskuläres Lungenwasser, globales enddiastolisches Volumen und kardialen Funktionsindex zu bestimmen. Einsatz findet diese Methode bei kritisch kranken Patienten im Rahmen der intensivmedizinischen

Versorgung, bei polytraumatisierten Patienten, bei größeren Operationen oder bei Transplantationen (Schulte am Esch und Bause 2011, S.92).

Litton und Morgan stellten 2012 in einem Review fest, dass die Notwendigkeit eines arteriellen und eines venösen Katheters bei PiCCO™ dessen Anwendung auf kritisch Kranke und auf Patienten mit massiver hämodynamischer Entgleisung einschränkt.

Ebenso wie PiCCO™ stellt auch ein Pulmonalarterienkatheter eine erweiterte hämodynamische Überwachungsmaßnahme dar. Dieser Katheter wird über einen zentralvenösen Gefäßzugang durch rechten Vorhof und Ventrikel in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Er ermöglicht drei Messungen:

- * **rechter Vorhofdruck; Drücke in der Pulmonalarterie; indirekt linker**

- Vorhofdruck**

- * **HZV über Thermodilution**

- * **gemischtvenöse Blutgasanalyse (BGA)**

Diese Form der Überwachung findet zunehmend seltener Anwendung und wird oft durch die weniger invasiven Formen PiCCO™ und TEE ersetzt. Indikationen für einen Pulmonalkatheter stellen vor allem größere kardiochirurgische Eingriffe dar (Schulte am Esch und Bause 2011, S.89).

Zum so genannten Basismonitoring schließlich gehört die arterielle Blutdruckmessung, die überwiegend in der Arteria radialis angelegt wird. Indikationen für eine Arterienkanülierung sind:

- * **großer operativer Eingriff in Herz-, Thorax- oder Gefäßchirurgie**

- * **Operation mit erwartungsgemäß hohen Blutverlusten**

- * **schlechter Allgemeinzustand des operierten oder intensivmedizinischen Patienten**

- * **Notwendigkeit wiederholter BGA-Analysen**

- * **Patienten im Schock**

- * **Patienten mit schweren Vorerkrankungen wie z.B. schwerer koronarer Herzkrankheit (KHK)**

Mit diesem Messverfahren kann der Blutdruck kontinuierlich beurteilt werden und schnelle Blutdruckabfälle können vor allem bei Risikopatienten sofort erkannt und behandelt werden. Ein Vorteil der Durchführung liegt sicherlich in der selbst für Anfänger schnell zu erlernenden Methode und der relativ zügigen Anlage. Diese kann sowohl in

Seldinger-Technik, als auch in normaler Punktionstechnik (ähnlich wie bei einer venösen Punktion) erfolgen.

Komplikationen, die sich bei einer arteriellen Blutdruckmessung ergeben, sind:

- * **Hämatom an der Einstichstelle**
- * **Infektionen**
- * **arteriovenöse Fistelbildung**
- * **Durchblutungsstörung, Ischämie bis zur Nekrose**
- * **Fehlinjektion von Medikamenten**
- * **Verbluten bei unbemerkter Diskonnektion**
- * **Gefäßspasmen**

(nach Schulte am Esch und Bause 2011, S.93; Striebel 2012, S.208)

Während bei einer herkömmlichen arteriellen Blutdruckmessung Blutdruck und arterieller Mitteldruck gemessen werden und über die Beurteilung der Druckkurve und deren Schwankungen Schlüsse auf den Volumenhaushalt gezogen werden können, liefern neuere Monitorsysteme mittlerweile die Möglichkeit, arteriell mehrere zusätzliche Parameter zu messen. Das in der Marburger Studie verwendete System der Fa. Edwards (Edwards Lifescience Services GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) ist in der Lage, neben Blutdruck und Mitteldruck auch noch Schlagvolumen (SV), Schlagvolumenvariation (SVV), Schlagvolumenindex (SVI), Herzindex (CI) oder Herzminutenvolumen (CO) zu messen. Dadurch lassen sich minimal-invasiv Rückschlüsse auf hämodynamische und kardiovaskuläre Prozesse ziehen.

Kumar et al. kommen 2016 zu dem Schluss, dass eine durch dynamische Vorlastparameter wie z.B. SVV geführte intraoperative Flüssigkeitstherapie bei größeren abdominalen Eingriffen verglichen mit der herkömmlichen statischen Variable zentralvenöser Druck (ZVD) zu weniger Flüssigkeitsbedarf und einer kürzeren intensivmedizinischen Behandlung führt. Ferner reduzieren sich Dauer des Krankenhausaufenthalts und Komplikationsraten (Mayer et al. 2010) bzw. kommt es zu einer schnelleren postoperativen Erholung des Gastrointestinaltraktes (Ramsingh et al. 2013).

Anhand verschiedener Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine über die Schlagvolumenvarianz geführte Flüssigkeitstherapie Blutverlust und Transfusionsbedarf senken kann (Kong et al. 2016) bzw. mit einer besseren intraoperativen

hämodynamischen Stabilität, weniger Laktaterhöhung und postoperativem Organversagen assoziiert ist (Benes et. al 2010).

Eine weitere Möglichkeit der minimal-invasiven Kreislaufüberwachung stellt die im vorhergehenden Absatz bereits erwähnte transösophageale Echokardiografie dar.

2 Theoretischer Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

2.1 Hintergrund

Vor einer Narkose müssen alle Patienten ein bestimmtes Nüchternheitsintervall einhalten, damit eine Aspiration von Mageninhalt in die Lunge bei der Narkoseeinleitung verhindert werden kann. Noch vor einigen Jahren wurde strikt darauf geachtet, dass Patienten – meist in der Nacht vor einer Operation – gar keine Flüssigkeit mehr zu sich nahmen (Jacob und Nohé 2012, S.274). Doch eigentlich darf mittlerweile jeder Patient laut einer Stellungnahme der DGAI von 2008 bis zu 2 Stunden vor Narkosebeginn klare Flüssigkeiten trinken. In der Praxis sind viele Patienten deutlich länger nüchtern, da häufig Operationstermine kurzfristig verschoben werden müssen und die aktuellen Leitlinien zudem nicht in jeder Einrichtung angewendet werden. Je länger die Nüchternheit besteht, umso wahrscheinlicher und ausgeprägter ist das Auftreten einer Hypovolämie mit intravasalem Volumendefizit. Während Jacob et al. 2008 feststellten, dass selbst nach einer 10-stündigen Nüchternheitsphase kardiopulmonal gesunde Patienten intravasal normovoläm sind, kommen andere Autoren zu dem Schluss, dass sich nahezu alle anästhesiologischen Patienten vor einer Operation mit einem Volumenmangel präsentieren (Bundgaard-Nielsen et al. 2010). Dieser Flüssigkeitsmangel kann im Rahmen der Narkoseeinleitung und während der Operation zu einer Instabilität des Kreislaufs führen.

Das Auftreten einer solchen Kreislaufinstabilität ist bei Patienten, die in Vollnarkose operiert werden sollen, ein oft beobachtetes Problem. Die Einschätzung des tatsächlichen Defizits ist klinisch schwierig. Daher wurde bei elektiven Eingriffen wie Operationen an Schilddrüse, Galle, Nebenschilddrüse, Gebärmutter und Bauchspiegelung, die in der Regel ohne größeres Operationstrauma und größere perioperative Flüssigkeitsverschiebungen ablaufen, der Einfluss eines präoperativen Flüssigkeitsersatzes durch den Einsatz eines erweiterten, aber nicht-invasiven Monitorings auf die hämodynamische Stabilität bei Narkoseeinleitung überprüft.

2.2 Fragestellung

Kommt es bei einer definierten präoperativen Flüssigkeitssubstitution - zum Ausgleich einer wahrscheinlichen präoperativen Hypovolämie - bei relativ jungen und gesunden Patienten, die sich einem standardisierten operativen Eingriff ohne großes OP-Trauma

und größerer Flüssigkeitsverschiebungen unterziehen lassen müssen, zu einer stabileren Hämodynamik während der Narkoseeinleitung?

2.3 Zielsetzung der Studie

Ziel des Projektes war es, zu evaluieren, ob durch die präoperative Substitution einer definierten Flüssigkeitsmenge bei nüchternen Patienten vor standardisierten Operationen mit eher geringem Blutverlust (Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-, Gallenblasen-, Gebärmutter- und Bauchspiegelungseingriff) ein positiver Einfluss auf die hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung und während des operativen Eingriffes zu erzielen ist. Es war eine konfirmatorische Hypothesenprüfung geplant.

Die Nullhypothese lautete: Es tritt eine hämodynamische Instabilität während der ersten zehn Minuten nach einem Flüssigkeitsbolus von 8 ml Ringer-Acetat/kg KG über 15 Minuten auf. Die Alternativhypothese lautete: nach einem Flüssigkeitsbolus kommt es nicht zu einer hämodynamischen Instabilität während der Narkoseeinleitung.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendauer

Die Datenaufnahme im Zentral-OP des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), Standort Marburg, erfolgte vom 19.3.2013 bis zum 30.9.2014.

Voraussetzung für die Studienteilnahme war das Vorliegen einer von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Marburg gebilligten schriftlichen Einverständniserklärung seitens der Patienten.

3.1.1 Aufnahme von Patienten in die Studie

In die geplante Untersuchung wurden 219 erwachsene Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts, die sich einem geplanten operativen Eingriff an der Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Galle, Gebärmutter oder einer gynäkologischen Bauchspiegelung im Zentral-OP des Universitätsklinikums Marburg unterzogen, einbezogen.

Im Rahmen der Anästhesieaufklärung in der Prämedikationsambulanz wurden Patienten gescreent, ob sie die Kriterien zum Einschluss in die Studie erfüllten. Erfüllte ein Patient die geforderten Kriterien zur Teilnahme an der Untersuchung, wurde ihm die Studie vorgestellt, eine Patienteninformation ausgehändigt und er wurde über die Studienteilnahme aufgeklärt. Ein Patient, der in die Studienteilnahme einwilligte, bestätigte die Einwilligung durch Unterzeichnung der Patienteneinwilligung. Anschließend wurden demographische Daten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht dokumentiert. Außerdem wurden Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung bei Raumluft gemessen und notiert, um physiologische Basiswerte zu erheben.

Nach ausführlicher Aufzählung aller mit der Studienteilnahme verbundenen potentiellen Vor- und Nachteile sowie möglicher Komplikationen wurde den Patienten die Möglichkeit eines jederzeit möglichen Rückzugs aus der Studienteilnahme ohne Nennung von Gründen versichert. Im Folgenden werden stichpunktartig die Ein- und Ausschlusskriterien aufgezählt, die den aufklärenden Ärztinnen und Ärzten in der Prämedikationsambulanz während der gesamten Dauer der Datenerhebung vorlagen.

Einschlusskriterien:

- Patient zum operativen Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-, Gallen-, Gebärmutter- oder Bauchspiegelungseingriff
- Eingriff in Vollnarkose

- ≥ 18 Jahre
- schriftliche Einwilligung in die Studie

Ausschlusskriterien:

- Ablehnung der Teilnahme an der Studie
- Herzinsuffizienz \geq NYHA II
- Koronare Herzerkrankung
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz mit Kreatinin $>2,0$ mg/dl
- Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Arterielle Hypertonie mit ≥ 2 Antihypertensiva
- Mangelnde Deutschkenntnisse
- Nichteinwilligungsfähigkeit bei Demenz o.ä.

3.1.2 Fallzahlberechnung

Es sollten 210 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund vorliegender Narkoseprotokolle und früherer wissenschaftlicher Studien ging man davon aus, dass es bei rund 50% der Patienten zu einer hämodynamischen Instabilität während der Narkoseeinleitung kommen würde. Da sich ein nicht geringer Prozentsatz dieser Ereignisse auf eine Hypovolämie zurückführen lässt, wurde für die Fallzahlplanung eine Senkung dieser Rate von 50% auf 30% zugrunde gelegt. Die Fallzahlberechnung mittels eines zweiseitigen Fisher's-Exact-Test zu einem Signifikanzniveau von 5% bei einer Power von 80% für die oben beschriebene Ratenreduktion um 20% ergab eine Fallzahl von 102 Patienten pro Gruppe. Diese wurde auf 105 Patienten pro Gruppe aufgerundet, um eventuelle Dropouts zu berücksichtigen. Damit sollten insgesamt 210 Patienten für diese Studie rekrutiert werden.

3.1.3 Stichprobenumfang

An der Studie nahmen letztlich insgesamt 219 Patienten teil. Davon waren 160 weiblichen Geschlechts und 59 männlichen Geschlechts. 113 Patienten wurden der sogenannten Kontrollgruppe per Randomisierung zugeordnet und 106 Patienten erhielten als sogenannte Flüssigkeitsgruppe einen Flüssigkeitsbolus. 93 Patienten unterzogen sich einer Operation an der (Neben-)Schilddrüse; bei 80 Patienten wurde elektiv die

Gallenblase entfernt; 16 Patientinnen hatten eine Entfernung der Gebärmutter und bei weiteren 30 Patientinnen wurde eine gynäkologische Bauchspiegelung durchgeführt.

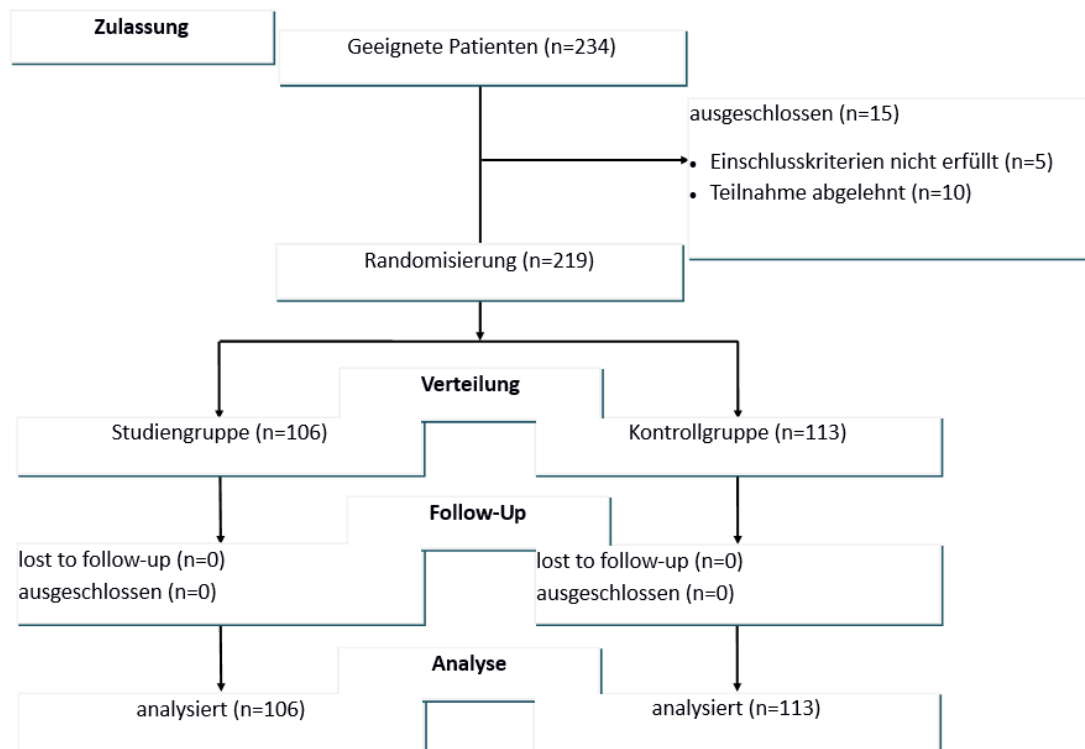


Abbildung 1: Stichprobenumfang

3.2 Studienablauf

Im Folgenden wird der Ablauf der Untersuchung beginnend mit Randomisierung und Eintreffen der Patienten im Operationsbereich des UKGMs beschrieben.

3.2.1 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung erfolgte durch eine sogenannte Umschlagrandomisierung, stratifiziert nach der Operationsmethode (Schilddrüse/Nebenschilddrüse, Galle, gynäkologische Eingriffe) Dazu wurden für alle drei OP-Methoden undurchsichtige Umschläge vorbereitet, die die vorgesehene Therapie – das heißt Flüssigkeits- oder Kontrollgruppe - enthielten. Die Umschläge wurden verschlossen, versiegelt und getrennt für die drei OP-Methoden vom Doktoranden im OP-Bereich des UKGM aufbewahrt. Die Unversehrtheit und Vollständigkeit wurde wöchentlich durch einen Studienarzt kontrolliert. Vor Eintreffen eines Patienten erfolgte am Morgen das Öffnen eines Umschlags, je nach Operation an Schilddrüse, Gallenblase oder Gebärmutter respektive Bauchspiegelung, durch die Doktorandin bzw. einen Anästhesiepfleger.

Welcher Umschlag zu öffnen war, wurde durch ein Fax aus dem Zentrum für medizinische Biometrie festgelegt. Dieses Institut wurde wiederum zuvor durch ein Fax, das pseudonomisierte Patientendaten enthielt, über eine anstehende Operation informiert. Der gezogene Umschlag wurde in den entsprechenden Einleitungsraum gebracht und dort mit der Vorbereitung der Studie begonnen.

Die Studienärzte bzw. der die für die Sonographie zuständige Studienleiter hatten keine Kenntnis über die jeweilige Studienzugehörigkeit und entsprechend durchgeführte Flüssigkeitsgaben.

3.2.2 Ankunft und Vorbereitung der Patienten

Im Einleitungsraum wurde noch vor Eintreffen des Patienten ein Studienprotokoll angelegt, das mit einer laufenden Nummer gekennzeichnet wurde. Zudem wurde ein nicht-invasives Blutdruckmonitoring der Fa. Edwards (Lifescience Services GmbH, Unterschleißheim, Deutschland), das über einen FlowTrac[®]-Sensor und ein Vigileo[®]-System Herzindex (CI) und Schlagvolumenvariabilität (SVV) über Pulskonturanalyse misst, vorbereitet.

Bei Eintreffen des Patienten wurde sichergestellt, dass eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag und dass der Patient auch am Operationstag noch mit der Studienteilnahme einverstanden war. Patienten, die die Teilnahme ablehnten, wurden einer normalen Narkoseeinleitung unterzogen und der bereits gezogene Randomisierungsumschlag verworfen und dessen Nummer notiert.

Der Patient wurde über Zeitpunkt und Menge der letzten Flüssigkeitsaufnahme befragt und diese standardisiert nach Stunden und Menge in das Studienprotokoll eingetragen. Die Anästhesievorbereitung, die Anlage des Basismonitorings (Elektrokardiogramm (EKG), Blutdruck zuerst non-invasiv und Pulsoxymeter) und Auswahl der Narkosemedikamente erfolgten nach dem innerklinischen Standard.

Dieser Standard (SOP) legt zur Flüssigkeitstherapie eine Basalrate von 4 ml/kg/h, sowie Flüssigkeitsboli bei auftretender Hypovolämie vor. Chirurgische Patienten wurden mit 0,3 – 0,5 µg/kg Sufentanil, 1,5 – 2,5 mg/kg Propofol, 0,3 mg/kg Cisatracurium eingeleitet, während für gynäkologische Patientinnen 5 – 10 µg/kg Fentanyl, 1,5 – 2,5 mg/kg Propofol und 0,1 mg/kg Rocuronium benutzt wurden. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden Desfluran (MAC 0,7 – 1,0) bzw. 10 – 15 mg/kg/h Propofol und 10 – 15 µg/kg/min Remifentanyl verwendet. Hypotension wurde mittels Flüssigkeitsboli,

Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) oder 10 – 20 µg Boli Noradrenalin bzw. kontinuierlicher Noradrenalin –Gabe therapiert.

Vor Narkoseeinleitung erfolgte die Anlage einer arteriellen Kanüle in eine Arteria radialis nach Lokalanästhesie mit ca. 1 ml Mepivacain (Scandicain®) 1% und der Anschluss des FlowTrac®-Sensors und des Vigileo®-Systems. Nach Anschluss und Eichung erfolgte die sofortige Aufzeichnung des Schlagvolumenindex, des Herzindex und der SVV im Studienprotokoll. Danach wurde durch den verblindeten Studienleiter (T.K.) eine fokussierte TTE und Dokumentation der hämodynamischen Parameter durchgeführt und befundet. Neben der enddiastolischen Fläche, die in dieser Studie zu den sekundären Endpunkten gehört, wurden weitere TTE-Werte erhoben und ausgewertet. Im Rahmen der TTE kann mittels Dopplerfunktion der Velocity Time Integral, kurz VTI, als einfache Methode zur Berechnung des linksventrikulären Schlagvolumens genutzt werden. Dividiert man die Differenz aus maximalen und minimalen VTI-Werten durch ihren Mittelwert, so erhält man die VTI-Variation, eine Messgröße, die atemabhängige VTI-Schwankungen berücksichtigt. Der Kollaps der vena cava inferior (VCI) während der Inspiration ist ein Parameter des Flüssigkeitshaushaltes. Die VCI-Collapsibility errechnet sich aus der Differenz zwischen maximaler und minimaler vena cava inferior-Aufspannung dividiert durch den Mittelwert. Der Normalbereich liegt zwischen 25 und 75 %. Der LV-EDA-Index ist die Fläche des linken Ventrikels in cm² geteilt durch die Körperoberfläche BSA in m².

Die TTE-Untersuchung erfolgte jedoch nur bei 71 von 219 Patienten. Nach der ersten sonografischen Untersuchung verließ der Studienarzt den Einleitungssaal.

Die Patienten der Studiengruppe erhielten nun verblindet für den Studienarzt 8 ml/kg KG kristalloide Ringer-Acetat-Lösung (Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über 15 Minuten; die Patienten der Kontrollgruppe erhielten 1,0 ml/h derselben Lösung, um ein Offenhalten des venösen Gefäßzugangs sicherzustellen. Nach Beendigung des Flüssigkeitsbolus wurde bei der Studiengruppe die Infusionsflasche ausgetauscht und durch eine neue ersetzt, um eine Verblindung für den zuständigen Studienarzt weiterhin zu gewährleisten.

3.2.3 Einleitungsphase

Im Anschluss begann die Narkoseeinleitung nach klinikseigener Standardverfahrensanweisung (SOP; vgl. 3.2.2). Die weitere Flüssigkeitsgabe oblag der klinischen Einschätzung durch den die Narkose betreuenden Anästhesisten. Die zur

Einleitung verwendeten Narkosemedikamente wurden durch die Doktorandin im Studienprotokoll notiert.

Nach Narkoseeinleitung (10 Minuten nach Beginn oder bei einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg) wurde der Studienleiter hinzugerufen, die fokussierte TTE wiederholt und die hämodynamischen Parameter zum Zeitpunkt des niedrigsten systolischen Blutdruckes, jedoch maximal 10 Minuten nach Einleitungsbeginn erneut dokumentiert.

Bei Eintreten einer hämodynamischen Instabilität wurde zunächst ein Lagerungsmanöver (Trendelenburg-Lagerung) und bei unzureichender Wirkung ein blutdrucksteigerndes Medikament (Akrinor®) verabreicht. Die Messung der hämodynamischen Parameter wurde für den kompletten Zeitraum der anästhesiologischen Maßnahmen bis zur Ausleitung fortgeführt.

3.2.4 intraoperative Phase

Nach erfolgter zweiter TTE-Untersuchung wurden die Qualität der Darstellung, pathologische Befunde und der Einfluss auf das Patientenmanagement dokumentiert und der Patient im Anschluss daran in den OP-Saal gebracht.

Hämodynamische Daten wie Herzindex, Schlagvolumen, Schlagvolumenindex, Schlagvolumenvariation, arterieller Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz wurden intraoperativ über den Vigileo®-Monitor durchgehend aufgezeichnet und nach Beendigung der Operation ausgewertet.

Im Studienprotokoll wurden besagte hämodynamische Parameter bei „Schnitt“ – d.h. OP-Beginn und „Naht“ - d.h. OP-Ende – festgehalten.

Bei Narkoseende wurden über eine arterielle Blutgasanalyse Laktat und Basenüberschuss als Surrogatparameter von Gewebsoxygenierung und Sauerstoffverbrauch bestimmt und dokumentiert. Hämoglobinwerte und Hämatokrit wurden ebenfalls der BGA entnommen und im Studienprotokoll festgehalten.

Dokumentiert wurden ferner Art und Dauer der Narkose, Dauer der Operation, Menge des verabreichten Volumens (kristalloide und kolloidale Lösungen), Art und Dosierung der Katecholamine und sonstige zusätzliche Maßnahmen oder Komplikationen.

3.2.5 Ausleitungsphase und Aufwachraum

Nach Erwachen des Patienten aus der Narkose wurden ein letztes Mal die hämodynamischen Parameter wie SV, SVV, SVI, CI, etc. im Studienprotokoll notiert. Ferner entschied der für den Patienten zuständige Anästhesist, ob die rein zu

Studienzwecken gelegte arterielle Kanüle noch für die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum liegen bleiben sollte oder noch im OP-Saal gezogen werden konnte. Die Ziehung der Kanüle erfolgte durch die Doktorandin oder eine Anästhesiepflegekraft. Dabei wurde auf eine ausreichend lange manuelle und mechanische Kompression der Einstichstelle geachtet, um beim Patienten kein Hämatom oder eine Nachblutung aus der Arteria radialis hervorzurufen. Danach wurde der Patient in den Aufwachraum gebracht, wieder an das Basismonitoring bzw. in einzelnen Fällen an eine arterielle Blutdruckmessung angeschlossen, seine Vitalparameter sichergestellt und Schmerzen oder postoperative Übelkeit und Erbrechen ausgeschlossen.

3.2.6 Nachbeobachtungsphase

Im weiteren Verlauf wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts der einzelnen Patienten notiert. Sich ergebende Nebenwirkungen oder Komplikationen durch die Studienteilnahme wurden im Studienprotokoll dokumentiert.

3.3 Datenschutz

Alle Aktivitäten der Datenverwaltung wie Datenerhebung, Datenverarbeitung und Datenspeicherung erfolgten in Übereinstimmung mit ICH-Good Clinical Practice (GCP). Sämtliche erhobene Daten wurden ausschließlich für Studienzwecke verwendet. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht wurden eingehalten. Alle Daten, die für diese Untersuchung relevant waren, wurden der Patientenakte entnommen und auf einen Datenerhebungsbogen übertragen. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifikationsnummer, die auf allen Studienunterlagen des Patienten eingetragen wurde. Die Datenerhebungsbögen werden fünf Jahre lang archiviert. Diese Originaldaten sind in einem verschließbaren Schrank in den Räumen der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie aufbewahrt. Ein Zugang ist nur Studienärzten und Studienbetreuern ermöglicht. Die Zuordnung dieser Daten zu einzelnen Patienten ist nur auf der Basis einer Dekodierungsliste/Schlüsselliste möglich. Die Übertragung der Daten erfolgte pseudonymisiert in Form der Identifikationsnummer auf elektronische Datenträger. Die Daten wurden in einer SPSS-Datenbank auf einem Passwort-geschützten Laptop-Computer gespeichert und nach der Auswertung von dem verwendeten Rechner gelöscht. Außer an die unmittelbar an der Auswertung beteiligten Stellen (Doktorandin, Versuchsleiter, Institut für Biometrie für spezielle statistische

Fragestellungen) wurden die Daten nicht an Dritte übermittelt. Die Übermittlung der Daten erfolgte stets anonymisiert.

Die abschließende Auswertung der gesamten Daten erfolgte ausschließlich unter Verwendung der Identifikationsnummer. Patientennamen sowie sonstige personenbezogenen Daten wurden vom Prüfarzt nicht veröffentlicht. Nach Abschluss der Untersuchung wurden die mittels elektronischer Datenverarbeitung erstellten Dateien vollständig gelöscht. Es wurden ausschließlich in oben genannter Form niedergelegte Daten auf elektronischen Datenträgern gespeichert. Dies geschah mit schriftlichem Einverständnis der teilnehmenden Patienten.

3.4 Publikation

Die Publikation erfolgte in anonymisierter Form.

Teile dieser Arbeit wurden 2018 im Acta Anaesthesiologica Scandinavica in englischer Sprache publiziert.

3.5 statistische Methoden

Der primäre Endpunkt, das Auftreten von hämodynamischen Instabilitäten, wurde mittels eines logistischen Modells ausgewertet. In diesem Modell wurden neben der Therapiegruppe noch die folgenden Störgrößen als Einflussgröße verwendet:

- * **Systolischer Blutdruck zur Baselineerhebung**
- * **American Society of Anesthesiologists (ASA I-III)**
- * **Alter**
- * **Operativer Eingriff (Schilddrüse/Galle/gynäkologischer Eingriff)**

Die sekundären Endpunkte wurden im Falle einer dichotomen Zielgröße ebenfalls mit einem entsprechenden logistischen Modell ausgewertet. Im Falle einer stetigen Zielgröße erfolgte die Auswertung mittels einer multiplen linearen Regression bei der die oben genannten Störgrößen ebenfalls im Modell verwendet wurden.

Es fand eine konfirmatorische Hypothesenprüfung statt. Die Nullhypothese lautete: Es tritt eine hämodynamische Instabilität während der ersten zehn Minuten der Anästhesieeinleitung nach einem Flüssigkeitsbolus von 8 ml Ringer-Acetat/kg KG über 15 Minuten auf. Die Alternativhypothese lautete: nach einem Flüssigkeitsbolus kommt es nicht zu einer hämodynamischen Instabilität während der Narkoseeinleitung.

Die sekundären Endpunkte der Studie wurden deskriptiv ausgewertet. Zur Beschreibung der Endpunkte wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und

Maximalwerte bestimmt. Wenn die standardisierte Schiefe und Kurtosis einer Variablen im Bereich ± 2 lag, wurde von einer Normalverteilung ausgegangen. Bei Verletzung der Normalverteilungsannahme wurden jeweils entsprechende nicht-parametrische Verfahren wie Mann-Whitney-U oder Wilcoxon-Tests angewendet. Häufigkeitsunterschiede zwischen sekundären Endpunkten wurden mittels T-Tests und Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft.

Primärer Endpunkt

Auftreten einer hämodynamischen Instabilität während der Narkoseeinleitung (0-10 min), definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Symptome:

- * **Systolischer Blutdrucks < 80 mmHg**
- * **Mittlerer Blutdruck < 50 mmHg**
- * **Bradykardie $< 45/\text{min}$**
- * **Tachykardie $> 120/\text{min}$**
- * **Herzindex < 2.0 l/min/m²**

Sekundäre Endpunkte

- * Minimaler Systolischer Blutdruck während der Narkoseeinleitung
- * Auftreten einer hämodynamischen Instabilität während der gesamten Narkose
- * Mittlerer arterieller Blutdruck > 60 mmHg
- * Schlagvolumenindex > 35 ml/m²
- * Herzindex über $3,0$ l/min/m² nach Narkoseeinleitung, bei OP-Beginn, bei Narkoseende und nach Narkoseausleitung
- * Schlagvolumenvarianz < 12 %
- * Schlagvolumen und Schlagvolumenindex nach Narkoseeinleitung, nach OP-Beginn, bei Narkoseende und nach Narkoseausleitung
- * prozentualer zeitlicher Anteil eines Herzindex über $3,0$ l/min/m²
- * Enddiastolische Fläche (EDA) > 10 cm² im TTE in der parasternalen kurzen Achse
- * kumulativer Flüssigkeitsbedarf
- * kumulativer Bedarf an Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor[®])
- * kumulativer Bedarf an Noradrenalin (Arterenol[®])
- * Laktat bei OP-Ende
- * negativer Basenüberschuß bei OP-Ende
- * Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In die Studie eingeschlossen wurden 219 Patientinnen und Patienten zwischen 20 und 86 Jahren mit einer ASA-Klassifikation ASA I-III. Nachfolgend wird das Patientenkollektiv kurz tabellarisch und graphisch dargestellt. Der Eingriff „Schilddrüse“ beinhaltet neben (Hemi)Thyreoidektomien auch Eingriffe an den Nebenschilddrüsen.

4.1.1 Altersverteilung

4.1.1.1 Altersverteilung Gesamtpopulation

Die in die Studie aufgenommene Gesamtpopulation umfasste 219 Patienten. Das durchschnittliche Alter dieser Population lag bei 50,9 ($\pm 14,5$) Jahren. Das Alter variierte zwischen 20 und 86 Jahren (Median 51 Jahre).

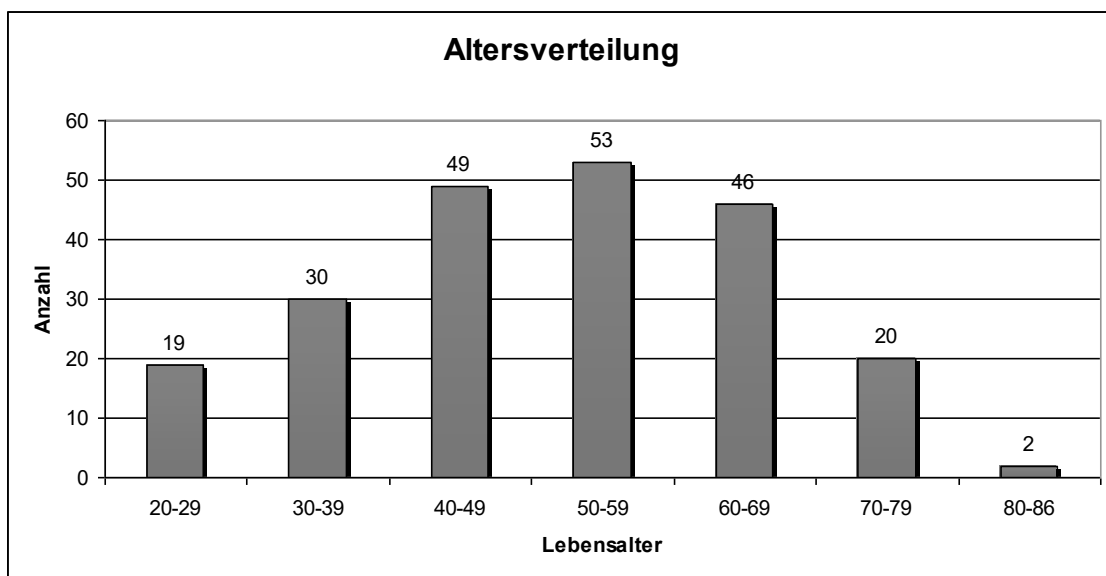


Abbildung 2: Altersverteilung Gesamtpopulation

4.1.1.2 Altersverteilung Studien- und Kontrollgruppe

Das durchschnittliche Alter in der Studiengruppe lag bei 51,7 ($\pm 14,8$) Jahren. Das Alter variierte zwischen 20 und 78 Jahren (Median 51 Jahre).

Die der Kontrollgruppe zugeteilten Patienten waren im Schnitt 50,2 Jahre alt ($\pm 14,3$). Das Alter variierte zwischen 22 und 86 Jahren (Median 50 Jahre).

4.1.1.3 Altersvergleich

Die Variable „Alter“ wurde im Studiendesign als einflussnehmende Störgröße definiert. Es zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($p=0,466$).

4.1.2 Geschlechterverteilung

4.1.2.1 Geschlechterverteilung Gesamtpopulation

Die gesamte Studienpopulation repräsentierte 59 Männer (26,9%) und 160 Frauen (73,1%). Das Geschlechterverhältnis betrug 1: 2,5 (m:w).

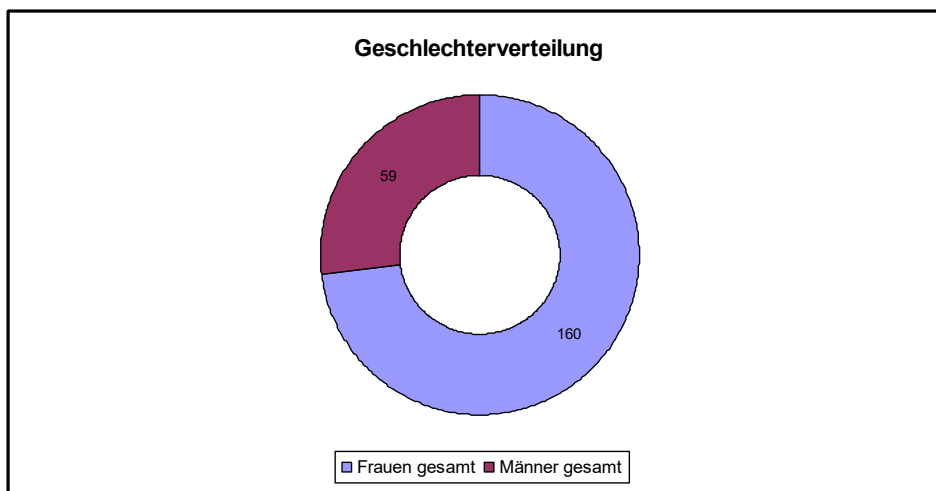


Abbildung 3: Geschlechterverteilung (n=219)

4.1.2.2 Geschlechterverteilung Studiengruppe und Kontrollgruppe

Von 160 Frauen wurden 78 per Randomisierung der Volumengruppe zugeteilt und 82 der Kontrollgruppe. Von 59 teilnehmenden Männern waren 28 in der Volumen-, und 31 in der Kontrollgruppe.

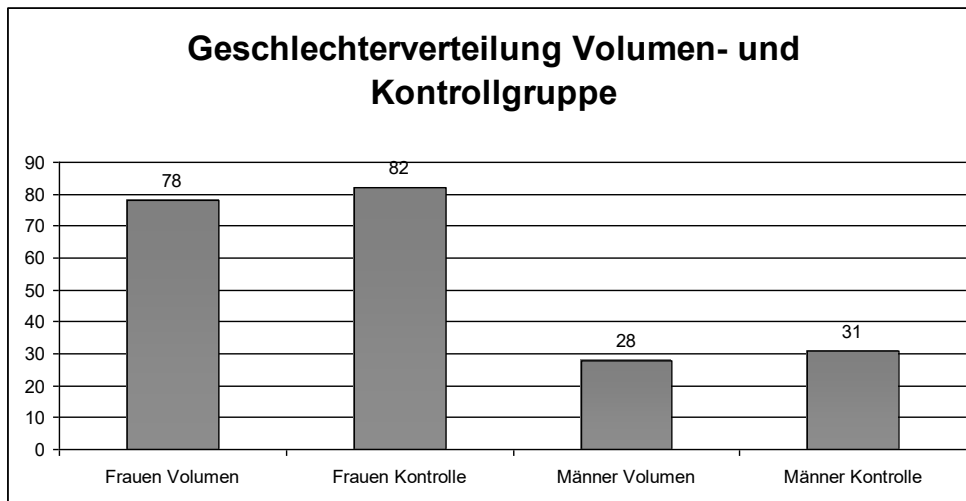


Abbildung 4: Geschlechterverteilung Volumen- und Kontrollgruppe

4.1.3 Gewicht, Größe und BMI

4.1.3.1 Gesamtpopulation

Die 219 untersuchten Patienten wogen zwischen 43 und 150 Kilogramm und waren 150 bis 196 cm groß. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Body Mass Index (BMI) von 28,2 kg/m² ($\pm 5,8$), ein Durchschnittsgewicht von 80,7 kg ($\pm 18,6$) und eine Durchschnittsgröße von 168,9 cm ($\pm 9,2$).

Gemäß Definition für Adipositas ab einem BMI von über 30 kg/m² waren insgesamt 75 von 219 Teilnehmern adipös, was 34% entspricht.

4.1.3.2 Gewicht, Größe und BMI in Studien- und Kontrollgruppe

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung von Körpergröße und – gewicht in den jeweils untersuchten Gruppen. Gemäß bereits genannter Adipositas-Definition präsentierten sich 39 adipöse Patienten in der Kontrollgruppe und 36 adipöse in der Studiengruppe, was 34,5% bzw. 34% innerhalb der jeweiligen Gruppe entspricht. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des BMI zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($p=0,919$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nichtnormalverteilung).

	Volumen	Kontrolle
Gewicht kg min/max (Mittelwert)	43-150 (79,5)	50-134 (81,8)
Gewicht Standardabweichung \pm kg	18,3	19
Größe cm min/max (Mittelwert)	150-196 (168,1)	152-195 (169,6)

Größe Standardabweichung \pm cm	10,1	8,4
BMI kg/m ² min/max (Mittelwert)	17,7-42,4 (28,1)	19-49,4 (28,3)
BMI Standardabweichung \pm kg/m ²	5,5	6,0

Tabelle 7: Gewicht, Größe und BMI in Studien-und Kontrollgruppe

4.1.4 American Society of Anesthesiologists-Status

4.1.4.1 ASA-Status Gesamtpopulation

Von 219 Patienten wurden 51 der ASA-Klassifikation 1 (23%), 139 der ASA-Klassifikation 2 (63%) und 29 der ASA-Klassifikation 3 (13%) durch die jeweils prämedizierenden Anästhesisten zugeteilt.

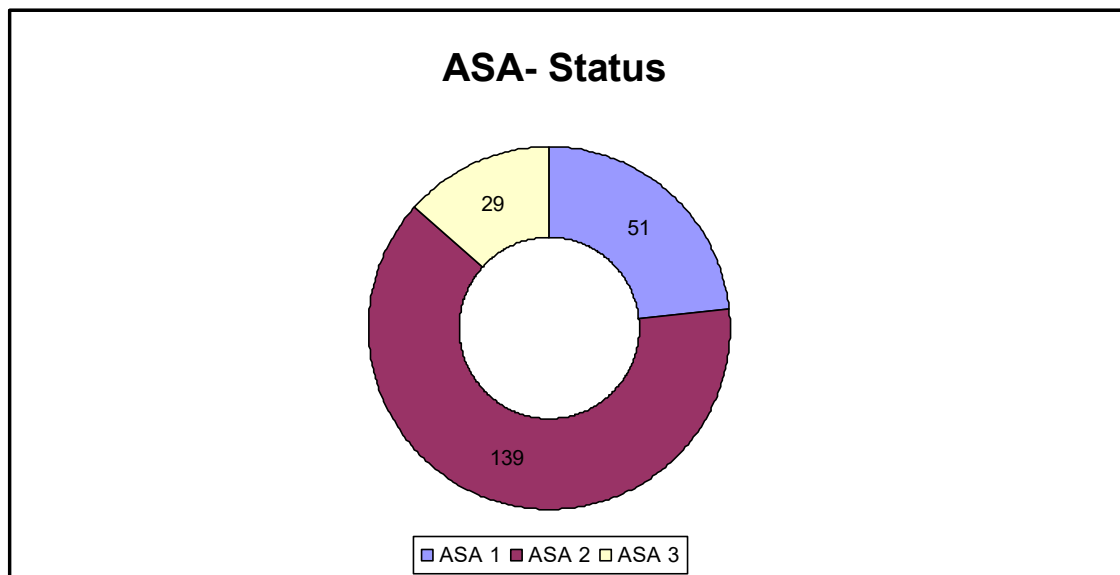


Abbildung 5: ASA-Status der Patienten (n=219)

4.1.4.2 ASA-Status Studien- und Kontrollgruppe

In der Volumengruppe waren 22 ASA 1 Patienten, 69 ASA 2 Patienten und 15 ASA 3 Patienten. In der Kontrollgruppe waren 29 Patienten als ASA 1, 70 als ASA 2 und 14 als ASA 3 klassifiziert worden. Der ASA-Status wurde als einflussnehmende Störgröße betrachtet. Es zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des ASA-Status zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($p=0,410$).

4.1.5 Krankenhausverweildauer

Die folgende Graphik zeigt schematisch die Dauer des stationären Aufenthalts von Gesamtpopulation, Studien- und Kontrollgruppe. Der durchschnittliche Aufenthalt betrug bei alle Patienten (n=219) 4,06 ($\pm 2,7$) Tage, in der Studiengruppe (n=106) 3,98 ($\pm 2,8$) Tage und in der Kontrollgruppe (n=113) 4,13 ($\pm 2,5$) Tage. Im Vergleich von Studien- und Kontrollgruppe ergab sich bezüglich der Dauer des stationären Aufenthalts kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,769$). Da die Variable Krankenhausverweildauer in den beiden verglichenen Gruppen keine Normalverteilung aufzeigte, wurde zum Vergleich der Tendenzen der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

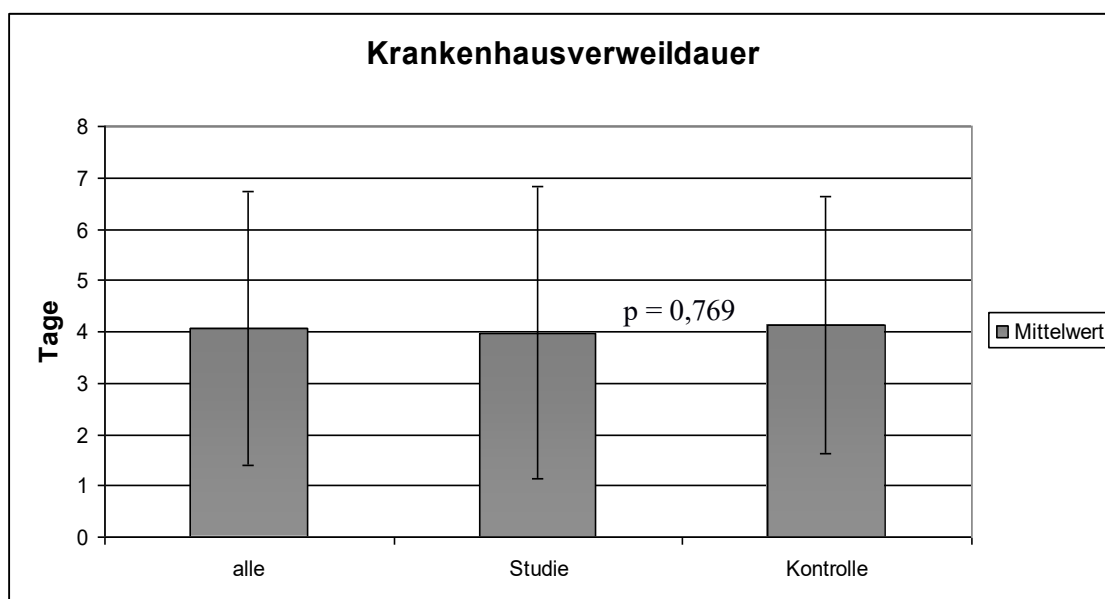


Abbildung 6: Mittelwertdiagramm Krankenhausverweildauer \pm Standardabweichung eingezeichnet

4.1.6 Eingriffe

Von den 219 untersuchten Patienten unterzogen sich 93 einer Operation an der (Neben)Schilddrüse (45 Volumen; 48 Kontrolle), 80 wurden an der Gallenblase operiert (38 Volumen; 42 Kontrolle), 16 Patientinnen hatten eine vaginale Hysterektomie (7 Volumen; 9 Kontrolle) und 30 Patienten wurden laparoskopiert (16 Volumen; 14 Kontrolle).

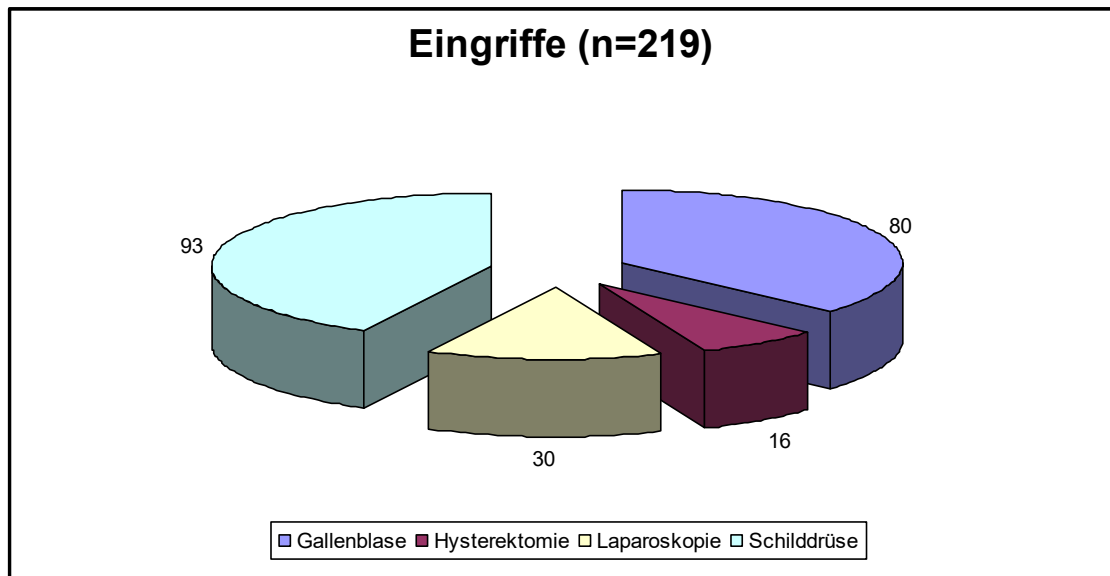


Abbildung 7: Eingriffe Gesamtpopulation

4.2 intraoperative Daten

4.2.1 Flüssigkeitsmengen präoperativ

Die 219 untersuchten Patienten hatten vor ihrer Operation durchschnittlich als letzte Flüssigkeitsmenge 243 ml (± 203 ml) getrunken. Diese letzte Flüssigkeit wurde dabei in einem Zeitraum von 30 Minuten bis zu 19 Stunden vor der Operation zugeführt (Mittelwert /Standardabweichung: $10 \pm 3,7$ Stunden) und die Menge an Flüssigkeit reichte von 50 ml bis 1600 ml.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich in dieser Hinsicht nur wenige Unterschiede:

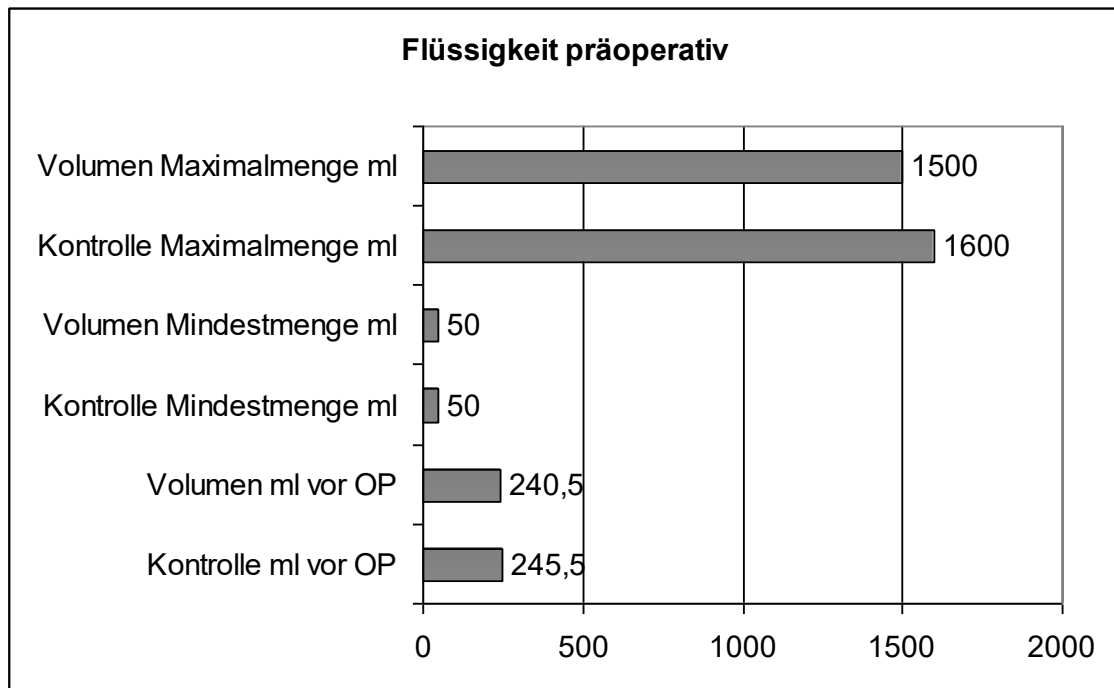


Abbildung 8: Flüssigkeit präoperativ (Patienten selbst getrunken) in ml

Die Patienten der Kontrollgruppe hatten im Schnitt zuletzt vor 10 Stunden ($\pm 3,3$ h) und in einem Rahmen von 2 bis 18 Stunden präoperativ zuletzt etwas getrunken.

In der Volumengruppe war der Mittelwert der letzten Zufuhr 10,4 Stunden ($\pm 4,1$ h) und reichte von 30 Minuten bis 19 Stunden zurück. Weder für die Menge der zuletzt getrunkenen Flüssigkeit, noch für den Zeitpunkt der letzten Flüssigkeitszufuhr zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($p=0,847$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung bzw. $p=0,473$ im T-Test).

4.2.2 Flüssigkeitsmengen Einleitung

Vor Narkoseeinleitung erhielten die Patienten der Kontrollgruppe 0 ml Ringer-Acetat-Lösung; Patienten der Studiengruppe erhielten durchschnittlich 535 (± 98) ml.

4.2.3 Flüssigkeitsmengen gesamte Operation

Alle 219 Patienten erhielten im Schnitt 1292 (± 467) ml Ringer-Acetat-Lösung während der gesamten Narkosedauer. Zwei Patienten erhielten zusätzlich jeweils 500 ml HAES, das in der Berechnung nicht berücksichtigt wurde.

Patienten der Studiengruppe ($n=106$) erhielten insgesamt 1370 (± 439) ml Ringer-Lösung und Patienten der Kontrollgruppe ($n=113$) 1219 (± 483) ml. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Mittelwerte zwischen den beiden

Gruppen ($p=0,007$) durch Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung der Variablen.

	Gesamt	Studie	Kontrolle
Mindestmenge	500	600	500
Maximalmenge	3500	3500	3500
Median	1200	1425	1000

Tabelle 8: Mindest- und Maximalmengen sowie Median Flüssigkeit intraoperativ (ml)

4.2.4 Narkosedauer

Für alle 219 Studienteilnehmer betrug die durchschnittliche Narkosezeit 135 (± 54) Minuten. Patienten der Studiengruppe hatten eine mittlere Narkosedauer von 128 (± 55) Minuten und Patienten der Kontrollgruppe von 142 (± 52) Minuten. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Narkosedauer ($p=0,007$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung der Variablen).

4.2.5 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz präoperativ

Die Sauerstoffsättigung betrug vor Einleitung im Schnitt 97,5 ($\pm 2,1$) % bei den 219 Patienten.

Patienten der Studiengruppe hatten präoperativ eine Sättigung von 97,2 ($\pm 2,2$) %, während Patienten der Kontrollgruppe eine durchschnittliche Sättigung von 97,8 ($\pm 2,0$) % aufwiesen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,034$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

Die durchschnittliche präoperative Herzfrequenz betrug 73 (± 13) Schläge pro Minute. Hier unterschieden sich Studiengruppe und Kontrollgruppe nicht signifikant (71 ± 11 versus 74 ± 14 ; $p=0,071$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

4.2.6 Baseline-Blutdruck präoperativ

Der durchschnittliche systolische Blutdruck vor Einleitung betrug 143,8 ($\pm 23,7$) Millimeter Quecksilbersäule (mmHg).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,131$) bezüglich dieses ersten systolischen Blutdrucks zwischen Studiengruppe ($141,3 \pm 22,7$ mmHg) und Kontrollgruppe ($146,1 \pm 24,5$ mmHg).

4.2.7 minimaler systolischer Blutdruck während der Narkoseeinleitung

Als „Einleitung“ (i.e. der i.v. Narkose) wurde eine 10 Minuten andauernde Phase ab Gabe der i.v. Hypnotika und Opiate definiert. Es wurde der niedrigste am Monitor beobachtete systolische Blutdruck in mmHg notiert. Bei Auswertung der Datensätze erfolgte ein Abgleich, ob besagter beobachteter Blutdruck auch wirklich der niedrigste war.

In der Gesamtpopulation (n=219) lag der durchschnittlich niedrigste Blutdruck bei 97,7 ($\pm 18,6$) mmHg und variierte von 53 mmHg bis zu 190 mmHg (Median 96 mmHg). Im Vergleich der zwei Gruppen zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied: Die Studiengruppe hatten im Mittel einen niedrigsten systolischen Blutdruck von $101,4 \pm 19$ mmHg, während die Kontrollgruppe einen niedrigsten systolischen Blutdruck von $94,2 \pm 17,4$ mmHg aufwies. ($p=0,004$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung) Beim arteriellen Mitteldruck zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($p=0,003$).

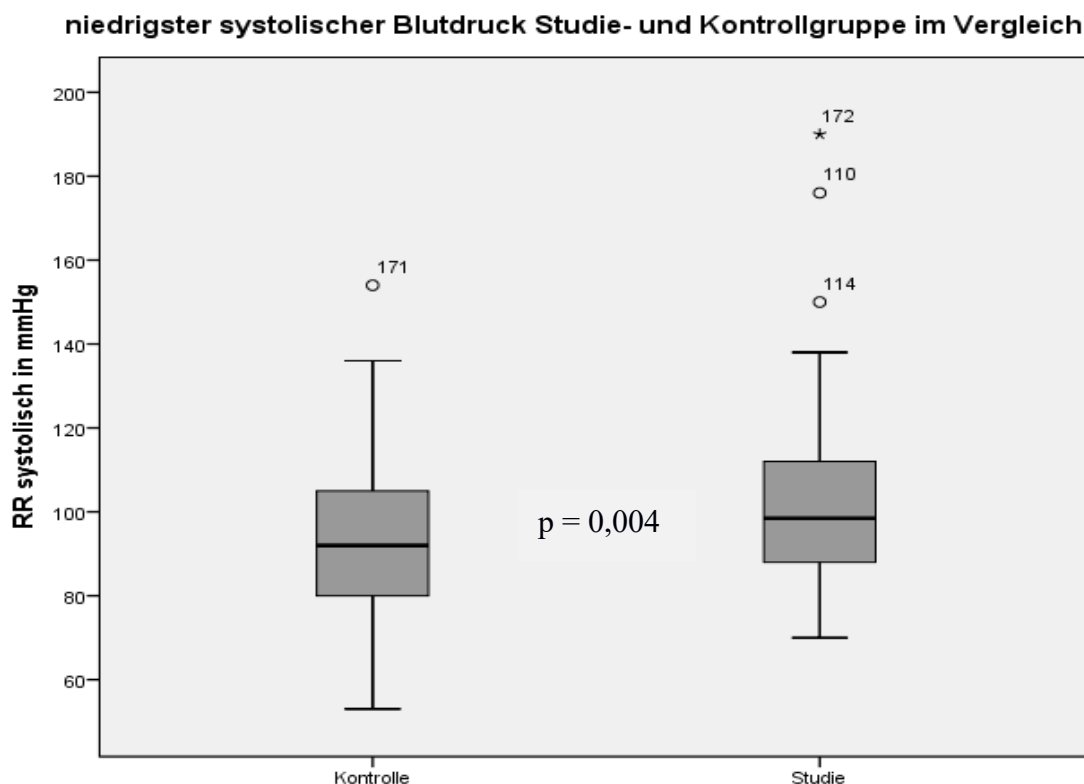


Abbildung 9: Boxplot niedrigster Einleitungsblutdruck Studie/ Kontrolle

4.2.8 Vergleich systolischer und mittlerer Blutdruck vor und nach

Einleitung

Mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurden systolische und mittlere arterielle Blutdruckwerte vor und nach Narkoseeinleitung für Gesamtpopulation, Studien- und Kontrollgruppe verglichen. Es zeigt sich überall statistisch signifikante Unterschiede.

	vor Einleitung	nach Einleitung	p-Wert
Gesamtpopulation	143,8 ± 23,7	97,7 ± 18,6	< 0,001
Studie	141,4 ± 22,7	101,4 ± 19,2	< 0,001
Kontrolle	146,2 ± 24,5	105,8 ± 17,8	< 0,001

Tabelle 9: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte systolischer Blutdruck vor und nach Narkoseeinleitung in mmHg

	vor Einleitung	nach Einleitung	p-Wert
Gesamtpopulation	100,8 ± 15,6	69,3 ± 13,9	< 0,001
Studie	100,7 ± 15,7	72,1 ± 14	< 0,001
Kontrolle	100,9 ± 15,6	66,6 ± 13,4	< 0,001

Tabelle 10: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte MAP mmHg vor und nach Narkoseeinleitung

4.2.9 Einleitungsmedikamente

Die Gesamtpopulation (n=217; 2 fehlende) erhielt 175 (±41) mg Propofol zur Narkoseeinleitung. 1 Teilnehmerin erhielt aufgrund einer Erdnussallergie 500 mg Thiopental.

173 (79%) von insgesamt 219 Patienten erhielten als Opiat Sufentanil zur Narkoseeinleitung. Die durchschnittliche Dosierung betrug 27 (±9) µg.

46 (21%) Patienten wurde Fentanyl in einer Dosierung von 0,2 (±0,05) mg zur Einleitung verabreicht.

Bezüglich Propofol-, Sufentanil- und Fentanylgabe zeigten nicht keine signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe (p=0,560, p=0,870 und p=0,385 im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

	Studie	Kontrolle	p-Wert
Propofol Mittelwert mg	174	175	0,560
Propofol Standardabweichung mg	38	45	
Sufentanil Mittelwert µg	27	27	0,870
Sufentanil Standardabweichung µg	9	9	
Fentanyl Mittelwert mg	0,23	0,24	0,385
Fentanyl Standardabweichung mg	0,05	0,06	

Tabelle 11: Einleitungsmedikamente Studien- und Kontrollgruppe im Vergleich

4.2.10 kreislaufstabilisierende Medikamente

90 von 219 Studienteilnehmern (41%) benötigten während ihrer Narkose Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®). Der Mittelwert betrug dabei 0,5 ($\pm 0,3$) Ampullen.

	alle	Studie	Kontrolle
Mindestmenge	0,125	0,1	1
Maximalmenge	1,25	1,1	1
Median	0	0,5	0,5

Tabelle 12: Mindest- und Maximalmenge sowie Median Akrinor® in Ampullenform

93 von 218 (1 fehlender) Studienteilnehmern (42,7%) benötigten während ihrer Narkose Noradrenalin i.v. zur Kreislaufunterstützung. Durchschnittlich wurden pro Patient 209 (± 177) µg Noradrenalin (Artenerol®) verabreicht.

	alle	Studie	Kontrolle
Mindestmenge	10	10	10
Maximalmenge	900	70	900
Median	180	165	180

Tabelle 13: Mindest- und Maximalmenge sowie Median Noradrenalin in µg

Zwischen den 2 Gruppen zeigten sich bezüglich der Verwendung von Noradrenalin und Akrinor® keine signifikanten Unterschiede ($p=0,277$ und $p=0,581$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

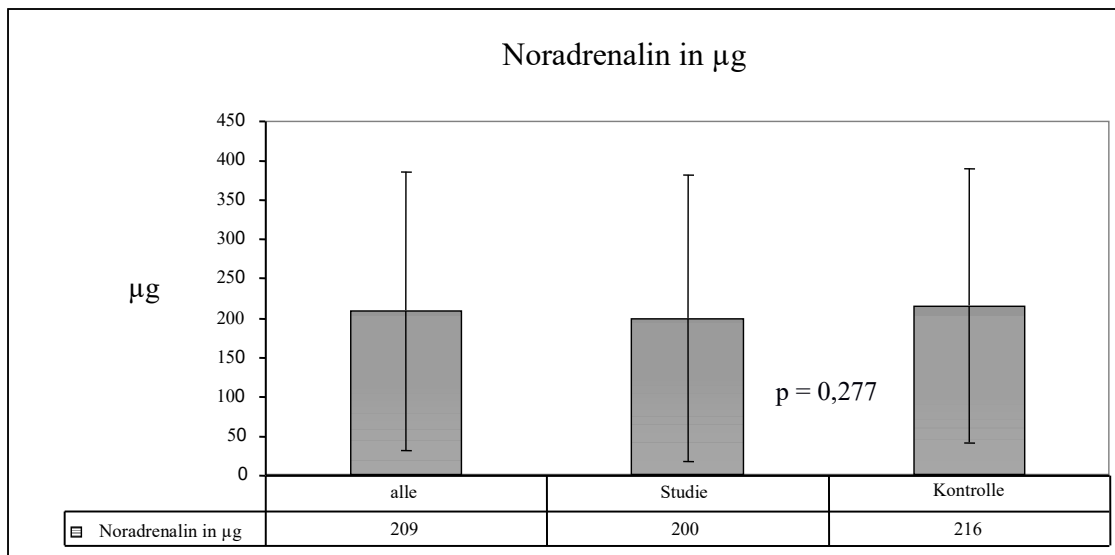


Abbildung 10: Mittelwerte Noradrenalin während Narkose \pm Standardabweichung eingezeichnet

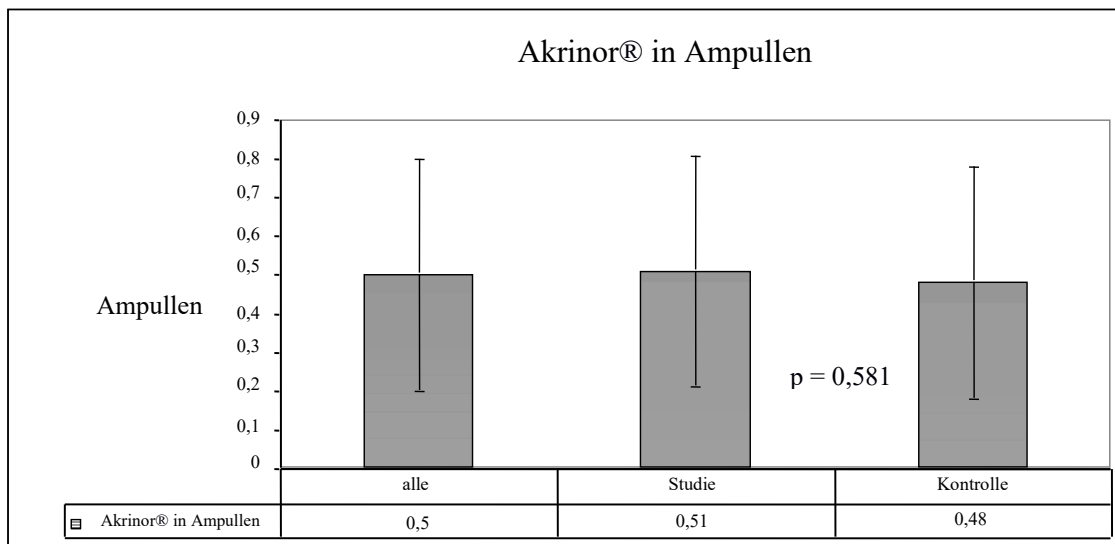


Abbildung 11: Mittelwerte Akrinor® während Narkose \pm Standardabweichung eingezeichnet

4.2.11 PONV

Daten zum sekundären Endpunkt PONV wurden nicht erfasst.

4.2.12 Blutgasanalyse

4.2.12.1 Laktat

Die Gesamtpopulation ($n=211$; 8 fehlende) hatte bei einer zum Operationsende durchgeführten arteriellen Blutgasanalyse ein durchschnittliches Laktat von $0,75 (\pm 0,34)$ mmol/l.

Im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,697$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

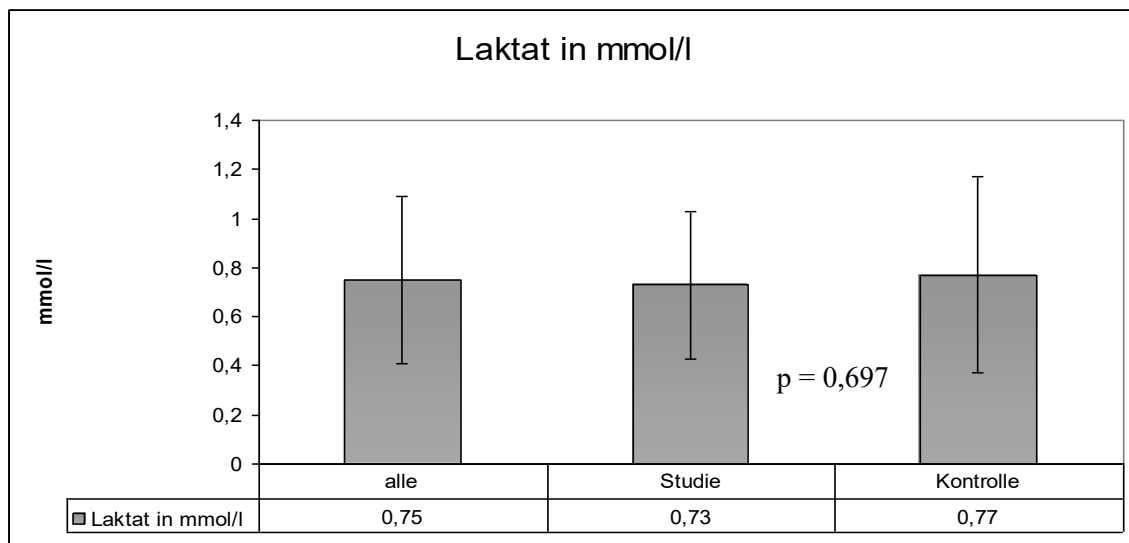


Abbildung 12: Mittelwertgrafik Laktat \pm Standardabweichung eingezeichnet

	alle	Studie	Kontrolle
Mindestwert	0,1	0,3	0,1
Maximalwert	2,4	2,4	2,4
Median	0,7	0,7	0,7

Tabelle 14: Mindest- und Maximalwert sowie Median Laktat in mmol/l

4.2.12.2 Base-Excess

Die Gesamtpopulation ($n=211$; 8 fehlende) hatte bei einer zum Operationsende durchgeführten arteriellen Blutgasanalyse einen durchschnittlichen Base Excess (BE) von $-2,4 (\pm 1,6)$ mmol/l.

Im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,826$).

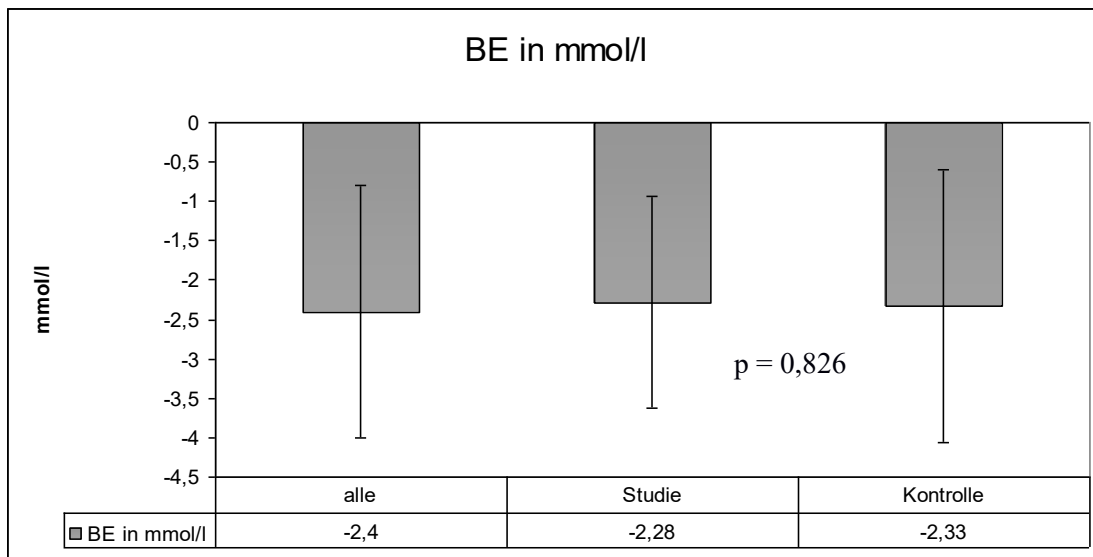


Abbildung 13: Mittelwertgrafik Base-Excess \pm Standardabweichung eingezeichnet

	alle	Studie	Kontrolle
Mindestwert	-7,1	-6,5	-7,1
Maximalwert	2,2	1,2	2,2
Median	-2,2	-2,1	-2,3

Tabelle 15: Mindest- und Maximalwert sowie Median BE in mmol/l

4.3 Transthorakale Echokardiografie

Ultraschalluntersuchungen fanden nur bei 71 von 219 Patienten statt (32%). Sie wurden durch einen erfahrenen Untersucher (T.K.) durchgeführt. Als sekundärer Endpunkt der Untersuchung wird im Folgenden die enddiastolische Fläche (EDA) in cm^2 in der parasternal kurzen Achse betrachtet.

4.3.1 Enddiastolische Fläche (EDA) in cm^2

Vor Narkoseeinleitung war der durchschnittliche Wert aller untersuchten Patienten $13,47 (\pm 3,05) \text{ cm}^2$.

Nach Narkoseeinleitung erfolgte eine zweite Ultraschalluntersuchung. Hier zeigte sich ein durchschnittlicher Wert für alle Patienten von $13,09 (\pm 3,6) \text{ cm}^2$ für die enddiastolische Fläche.

Im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigt sich weder vor noch nach Einleitung ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,561$ bzw. $p=0,174$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

TTE vor Einleitung:

	Studie (n=33)	Kontrolle (n=35)
EDA cm ² Mittelwert ± Standardabweichung	13,45 (± 3,65)	13,49 (± 2,43)
EDA min/max und Median in cm ²	5,7 - 25,5 (12,8)	6 – 19 (13,8)

Tabelle 16: EDA deskriptive Werte vor Einleitung

TTE nach Einleitung:

	Studie (n= 33)	Kontrolle (n=35)
EDA cm ² Mittelwert ± Standardabweichung	13,81 (± 3,98)	12,43 (± 3,12)
EDA min/max und Median in cm ²	7,5 – 25,6 (13,38)	4,8 – 19,8 (12,4)

Tabelle 17: EDA deskriptive Werte nach Einleitung

4.3.2 weitere TTE- Ergebnisse

An dieser Stelle werden weitere Ergebnisse der transthorakalen Echokardiografie (TTE), die nicht zu den sekundären Endpunkten der Studie gerechnet werden, dargestellt.

4.3.2.1 Velocity Time Integral (VTI)-Variation

In der mittels TTE vor bzw. nach Narkoseeinleitung untersuchten Gesamtpopulation (n=69 bzw. n=67) betrug die VTI-Variation 13,61 (±8,33) bzw. 13,58 (±7,5).

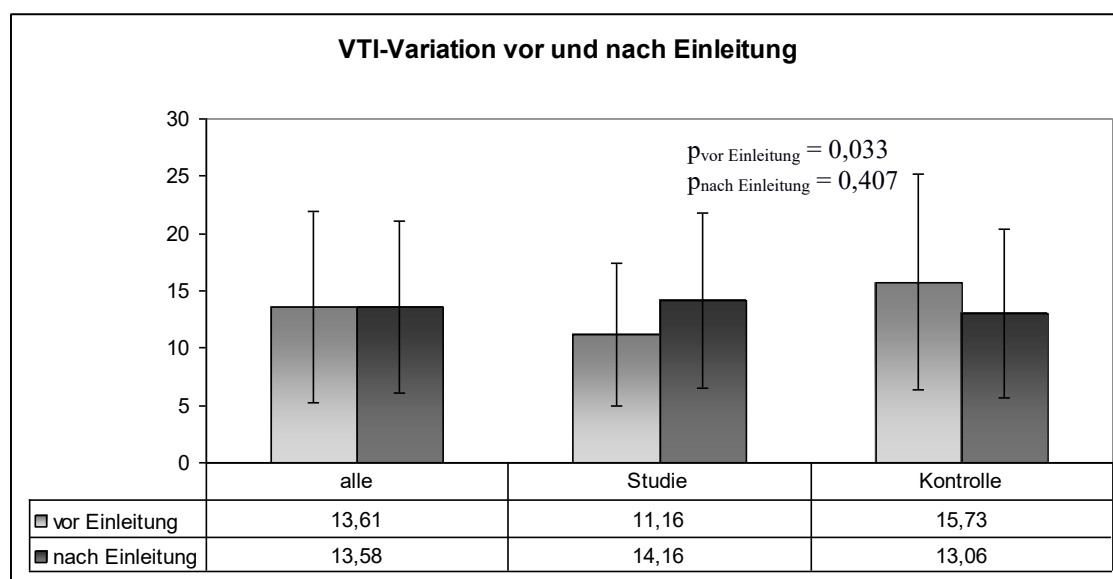


Abbildung 14: VTI-Variation Mittelwerte ± Standardabweichung eingezeichnet

Im Mittelwertevergleich zeigt sich vor Einleitung ein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe zugunsten der Kontrollgruppe (p=0,033 durch Mann-

Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung). Die echokardiografischen Messungen nach Einleitung weisen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mehr auf ($p=0,407$ im Mann-Whitney-U-Test).

In der folgenden Tabelle werden p-Werte für einen Vergleich zwischen Werten vor und Werten nach Einleitung der VTI-Variation für die Gesamtpopulation, die Studiengruppe und die Kontrollgruppe gezeigt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Berechnung erfolgte bei Nicht-Normalverteilung mittels Wilcoxon-Test.

	p-Wert für verbundene Stichproben
Gesamtpopulation	0,894
Studiengruppe	0,082
Kontrollgruppe	0,152

Tabelle 18: p-Werte Vergleich VTI-Variation vor und nach Einleitung

4.3.2.2 Vena cava inferior (VCI)-Collapsibility

Die Gesamtpopulation ($n=68$ bzw. $n=56$), die vor bzw. nach Einleitung echokardiografisch untersucht wurde, zeigte vor Einleitung eine VCI-Collapsibility von $55,57 (\pm 34,7) \%$ und nach Einleitung von $21,91 (\pm 20,4) \%$ auf.

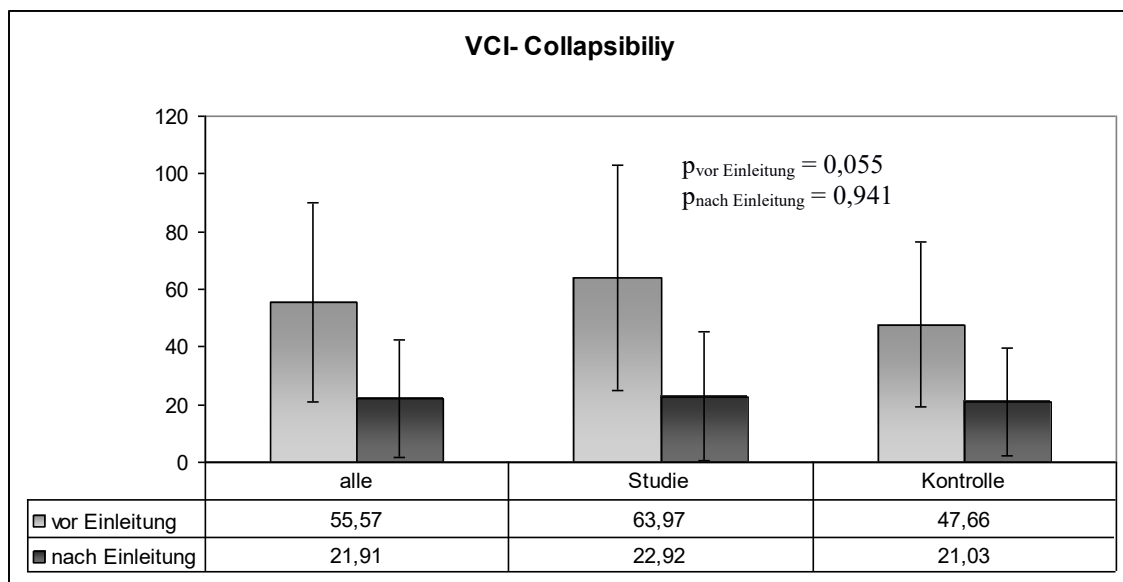


Abbildung 15: Mittelwertegrafik VCI-Collapsibility in % \pm Standardabweichung eingezeichnet

Im Mittelwertevergleich durch T-Testung zeigt sich weder vor noch nach Einleitung ein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe ($p=0,055$ bzw. $p=0,941$ im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

In der folgenden Tabelle werden p-Werte für einen Vergleich zwischen Werten vor und Werten nach Einleitung der VCI-Collapsibility für die Gesamtpopulation, die Studiengruppe und die Kontrollgruppe gezeigt. Es zeigen sich bei allen drei Vorher-Nachher-Vergleichen signifikante Unterschiede. Die Berechnung erfolgte bei Nicht-Normalverteilung durch Wilcoxon-Testung.

	p-Wert für verbundene Stichproben
Gesamtpopulation	< 0,001
Studiengruppe	0,000007
Kontrollgruppe	0,001

Tabelle 19: p-Werte Vergleich VCI-Collapsibility vor und nach Einleitung

4.3.2.3 Linksventrikulärer Flächen-Index (LV-EDA)

In der Gesamtpopulation (n=71), die vor bzw. nach Narkoseeinleitung eine TTE erfuhr, betrug der LV-EDA-Index 7,07 ($\pm 1,4$) bzw. 6,9 ($\pm 1,7$) cm²/m².

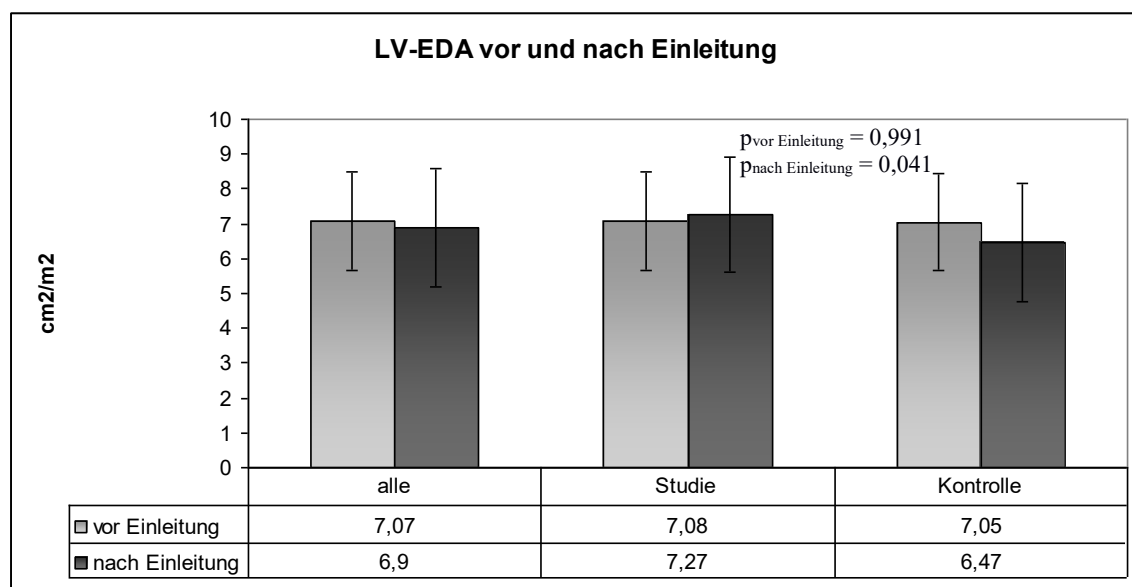


Abbildung 16: LV-EDA –Index Mittelwerte \pm Standardabweichung eingezeichnet

Im Mittelwertevergleich durch den Mann-Whitney-U-Test zeigte sich nach Einleitung ein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe (p=0,041), jedoch nicht vor der Einleitung (p=0,991).

In der folgenden Tabelle werden p- Werte für einen Vergleich zwischen Werten vor und nach Einleitung des LV-EDA-Index für die Gesamtpopulation, die Studiengruppe und

die Kontrollgruppe gezeigt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Berechnung erfolgte bei Nicht- Normalverteilung mit dem Wilcoxon- Test.

	p-Wert für verbundene Stichproben
Gesamtpopulation	0,369
Studiengruppe	0,645
Kontrollgruppe	0,060

Tabelle 20: p-Werte Vergleich LV-EDA-Index vor und nach Einleitung

4.4 Vigileo™- Daten

4.4.1 Schlagvolumen zu vier Zeitpunkten

Gemäß Studienprotokoll wurden die über eine arterielle Kanülierung gewonnenen Werte zu vier Zeitpunkten, nämlich nach Narkoseeinleitung, nach OP-Beginn, bei Narkoseende und nach Narkoseausleitung betrachtet.

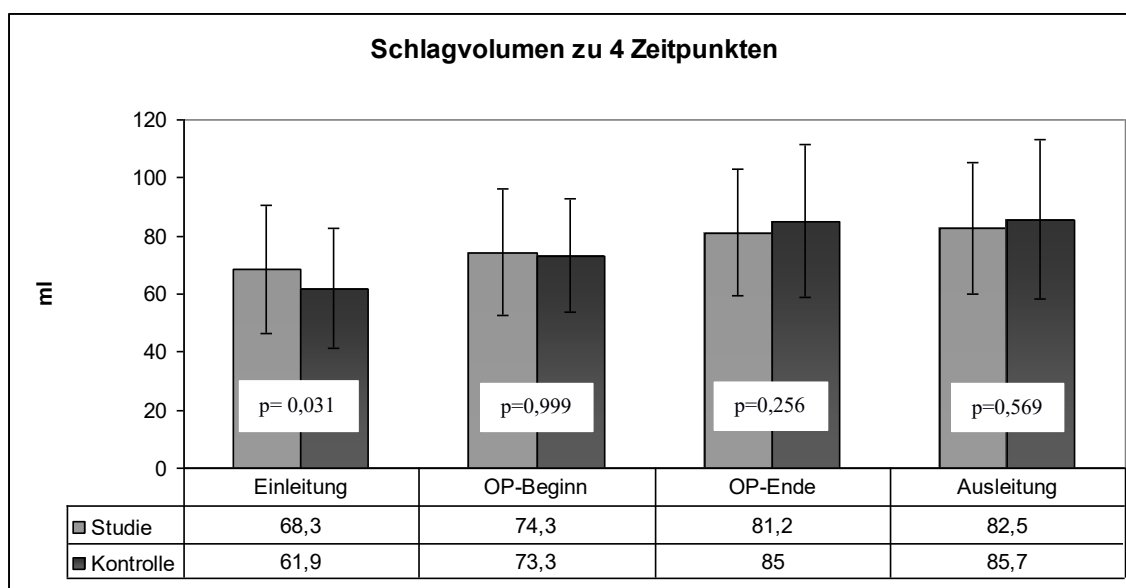


Abbildung 17: Mittelwertgrafik Schlagvolumen in ml ± Standardabweichung eingezeichnet

	Studie	Kontrolle	p- Wert
Einleitung min/max (Median)	29 – 157 (66,5)*	23 – 109 (59)*	0,031
OP- Beginn min/max (Median)	33 – 143 (69)**	30 – 132 (71)*	0,999
OP- Ende min/max (Median)	40 – 168 (77)**	3 - 173 (79)*	0,256 †
Ausleitung min/max (Median)	44 – 165 (79)**	32 – 181 (79)***	0,569 †

Tabelle 21: Minimal- und Maximalwerte sowie Median und p-Wert Schlagvolumen in ml

* je 2 fehlende; **je 3 fehlende; *** 4 fehlende

† p-Werte durch Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung berechnet

T-Tests zum Mittelwertevergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe erbrachten nur bei den Schlagvolumenwerten der Einleitungsphase einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,031$).

In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der Schlagvolumina vor und nach Narkoseeinleitung, sowie Standardabweichung und p-Werte aufgezeigt. Mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurden die Vorher-Nachher-Vergleiche erstellt. Es zeigen sich für alle drei verglichenen Paare signifikante Unterschiede.

	vor Einleitung	nach Einleitung	p-Wert
Gesamtpopulation	$88 \pm 26,8$	$65,1 \pm 21,7$	$< 0,001$
Studie	$87,1 \pm 28,8$	$68,3 \pm 22,1$	$< 0,001$
Kontrolle	$88,7 \pm 24,9$	$62,1 \pm 21$	$< 0,001$

Tabelle 22: Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie p-Werte Schlagvolumen vor und nach Narkoseeinleitung in ml

4.4.2 Schlagvolumenindex zu vier Zeitpunkten

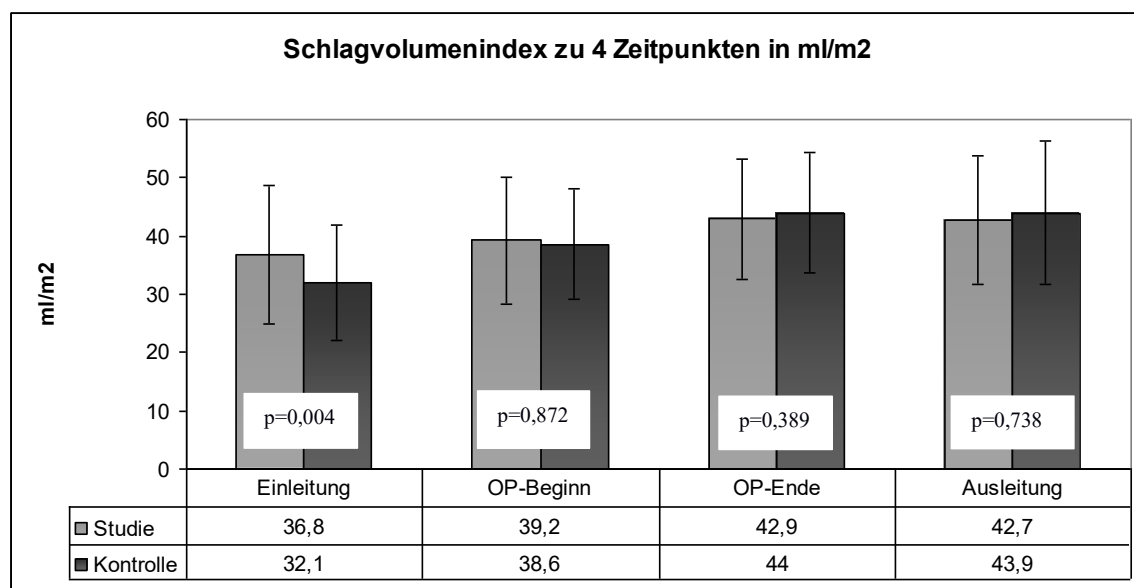


Abbildung 18: Mittelwertgrafik Schlagvolumenindex in ml/m² \pm Standardabweichung eingezeichnet

	Studie	Kontrolle	p- Wert
Einleitung min/max (Median)	16 – 82 (31)*	11 – 60 (31)**	0,004
OP- Beginn min/max (Median)	13 – 76 (38,5)**	15 – 64 (38)**	0,872
OP- Ende min/max (Median)	23 – 83 (41)***	23 – 76 (42)**	0,389
Ausleitung min/max (Median)	5 – 78 (41)***	21 – 88 (42,5)***	0,738

Tabelle 23: Minimal- und Maximalwerte sowie Median und p-Wert Schlagvolumenindex in ml/m²

* 1 fehlender; **je 2 fehlende; *** je 3 fehlende

Der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Tendenzen zwischen Studien- und Kontrollgruppe erbrachten nur bei den Schlagvolumenindexwerten der Einleitungsphase einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,004).

In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der Schlagvolumenindizes vor und nach Narkoseeinleitung, sowie Standardabweichung und p-Werte aufgezeigt. Mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurden die Vorher-Nachher-Vergleiche erstellt. Es zeigen sich für alle drei verglichenen Paare signifikante Unterschiede.

	vor Einleitung	nach Einleitung	p-Wert
Gesamtpopulation	45,9 ± 12,4	34,4 ± 11,1	< 0,001
Studie	45,8 ± 12,6	36,8 ± 12	< 0,001
Kontrolle	46,1 ± 12,3	32,1 ± 10	< 0,001

Tabelle 24: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte Schlagvolumenindex vor und nach Narkoseeinleitung in ml/m²

4.4.3 Herzindex zu vier Zeitpunkten über 3,0 l/min/m²

	Studie	Kontrolle	p- Wert
Einleitung	19 (17,9%)*	9 (8,0%)**	0,025
OP- Beginn	12 (11,3%)**	15 (13,3%)**	0,662
OP- Ende	23 (21,7%)**	34 (30,1%)**	0,157
Ausleitung	53 (50,0%)*	75 (66,4%)*	0,008

Tabelle 25: Herzindex über 3,0 l/min/m² in Anzahl der Patienten

* 1 fehlender; **: je 2 fehlende; ***: je 3 fehlende

Die Tabelle stellt dar, wie viele Patienten aus der jeweiligen Gruppe zu welchem der vier Zeitpunkte einen Herzindex über 3,0 l/min/m² aufwiesen. Die Prozentwerte in Klammern geben wieder, wie viel Prozent aus der jeweiligen Gruppe das entspricht. Mittels Chi-Quadraten wurde jeweils das Signifikanzniveau zwischen Studien- und Kontrollgruppe bestimmt. In der Einleitungsphase stellt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,025) zugunsten der Studiengruppe und in der Ausleitungsphase (p=0,008) zugunsten der Kontrollgruppe dar. Es muss allerdings beachtet werden, dass ein Chi-Quadrat-Test, der nur 2x2-Felder (also hier CI über 3/unter 3; Studie/Kontrolle) umfasst, etwas unzuverlässiger ist, als ein Chi-Quadrat-Test, der mehrere Felder umfasst. In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der Herzindizes vor und nach Narkoseeinleitung, sowie Standardabweichung und p-Werte aufgezeigt. Mittels T-Test für verbundene Stichproben wurden die Vorher-Nachher-Vergleiche erstellt. Es zeigen sich für alle drei verglichenen Paare signifikante Unterschiede.

	vor Einleitung	nach Einleitung	p-Wert
Gesamtpopulation	3,32 ± 0,94	2,14 ± 0,72	< 0,001
Studie	3,26 ± 0,93	2,24 ± 0,72	< 0,001
Kontrolle	3,37 ± 0,96	2,04 ± 0,7	< 0,001

Tabelle 26: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte Herzindex vor und nach Narkoseeinleitung in l/min/m²

4.4.4 Mittlerer arterieller Druck > 60 mmHg

Pro Studienteilnehmer wurde aus den über das VigileoTM-System gewonnenen Daten ermittelt, wie viele Minuten während der gesamten Narkosedauer der jeweilige Patient einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) über 60 mmHg aufwies. Aus diesem Wert wurde ein auf die jeweilige Narkosedauer bezogener prozentualer Anteilswert errechnet. In der Studiengruppe (n=103; 3 fehlende) lag dieser Anteilswert bei durchschnittlich 88,5 (±12,6) %, während er in der Kontrollgruppe (n=109; 4 fehlende) bei 89,1 (±13,3) % lag, woraus sich kein signifikanter Unterschied ergibt (p=0,709 im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

	Studie	Kontrolle
min/max Prozentwert (Median)	43 – 100 (92)	31 – 100 (93)

Tabelle 27: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer MAP > 60 mmHg in beiden Gruppen

4.4.5 Schlagvolumenindex > 35 ml/m²

Pro Studienteilnehmer wurde aus den über das Vigileo™-System gewonnenen Daten ermittelt, wie viele Minuten während der gesamten Narkosedauer der jeweilige Patient einen Schlagvolumenindex (SVI) größer als 35 ml/m² aufwies. Aus diesem Wert wurde ein auf die jeweilige Narkosedauer bezogener prozentualer Anteilswert errechnet. In der Studiengruppe (n=103; 3 fehlende) lag dieser Anteilswert bei durchschnittlich 70,7 (±27,2) %, während er in der Kontrollgruppe (n=109; 4 fehlende) bei 70 (±30) % lag, woraus sich kein signifikanter Unterschied ergibt (p=0,936 im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

	Studie	Kontrolle
min/max Prozentwert (Median)	0 - 100 (78)	5 – 100 (81)

Tabelle 28: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer SVI > 35 ml/m² in beiden Gruppen

4.4.6 Schlagvolumenvarianz < 12 %

Pro Studienteilnehmer wurde aus den über das Vigileo™-System gewonnenen Daten ermittelt, wie viele Minuten während der gesamten Narkosedauer der jeweilige Patient eine Schlagvolumenvarianz (SVV) kleiner als 12% aufwies. Aus diesem Wert wurde ein auf die jeweilige Narkosedauer bezogener prozentualer Anteilswert errechnet. In der Studiengruppe (n=103; 3 fehlende) lag dieser Anteilswert bei durchschnittlich 69 (±23,6) %, während er in der Kontrollgruppe (n=109; 4 fehlende) bei 69 (±24,5) % lag, woraus sich kein signifikanter Unterschied ergibt (p=0,931 im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

	Studie	Kontrolle
min/max Prozentwert (Median)	0 – 100 (71)	5 – 100 (77)

Tabelle 29: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer SVV < 12% in beiden Gruppen

In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der Schlagvolumenvarianz vor und nach Narkoseeinleitung, sowie Standardabweichung und p-Werte aufgezeigt. Mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurden die Vorher-Nachher-Vergleiche erstellt. Es zeigen sich für alle drei verglichenen Paare signifikante Unterschiede.

	vor Einleitung	nach Einleitung	p-Wert
Gesamtpopulation	12,7 ± 5,5	9,8 ± 4,3	< 0,001
Studie	13,2 ± 6	8,8 ± 3,8	< 0,001
Kontrolle	12,2 ± 5	10,8 ± 4,5	0,013

Tabelle 30: Mittelwerte ± Standardabweichung sowie p-Werte Schlagvolumenvarianz vor und nach Narkoseeinleitung in %

4.4.7 Herzindex > 3,0 l/min/m² in %

Pro Studienteilnehmer wurde aus den über das Vigileo™-System gewonnenen Daten ermittelt, wie viele Minuten während der gesamten Narkosedauer der jeweilige Patient einen Herzindex über 3,0 l/min/m² aufwies. Aus diesem Wert wurde ein auf die jeweilige Narkosedauer bezogener Prozentwert errechnet. In der Studiengruppe lag dieser Wert durchschnittlich bei 22,63 (±27) %. In der Kontrollgruppe ergab sich ein Wert von 23,34 (±27,4) %. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,949 im Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung).

	Studie	Kontrolle
min/max Prozentwert (Median)	0 – 100 (11)	0 – 100 (12)

Tabelle 31: Mindest- und Maximalwerte sowie Median prozentualer CI>3,0l/min/m² in beiden Gruppen

4.5 hämodynamische Instabilität während der gesamten Narkose

„Hämodynamische Instabilität“ war definiert als das Auftreten mindestens eins der folgenden Merkmale (vgl. 3.5 statistische Methoden):

- * **systolischer Blutdruck < 80 mmHg**
- * **mittlerer Blutdruck < 50 mmHg**
- * **Bradykardie < 45 Schläge/min**
- * **Tachykardie > 120 Schläge/min**
- * **Herzindex < 2,0 l/min/m²**

Hieraus ergab sich für die Gesamtpopulation (n=215; 4 fehlende) folgende Verteilung: Bei 90,0 % trat eine „hämodynamische Instabilität“ auf und bei 8,2 % trat keine Instabilität auf.

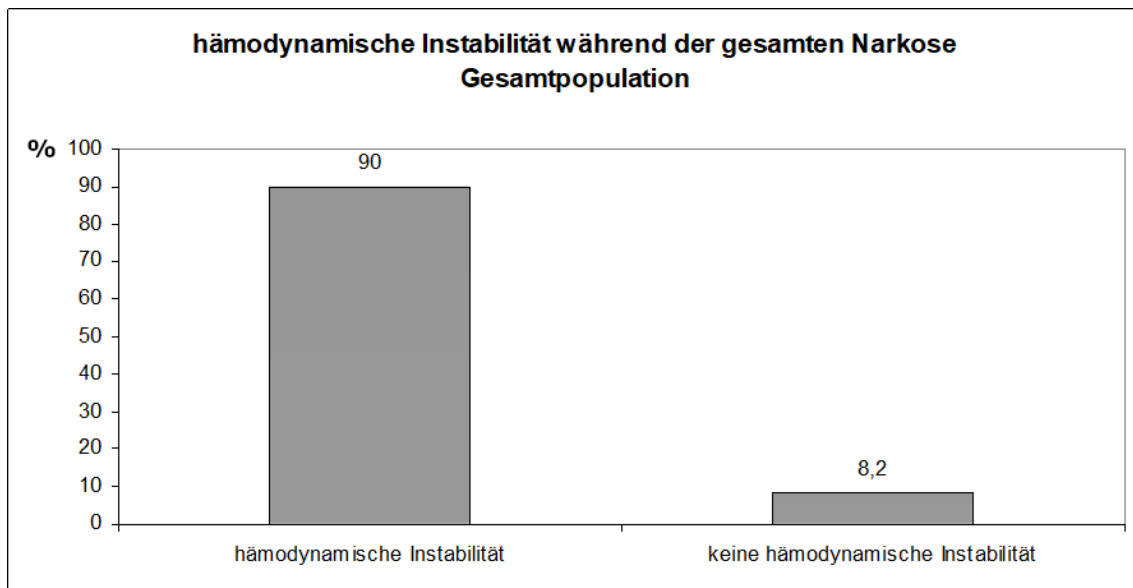


Abbildung 19: hämodynamische Instabilität ja/nein gesamte Narkose alle Studienteilnehmer in %

Im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigte sich die abgebildete Verteilung:

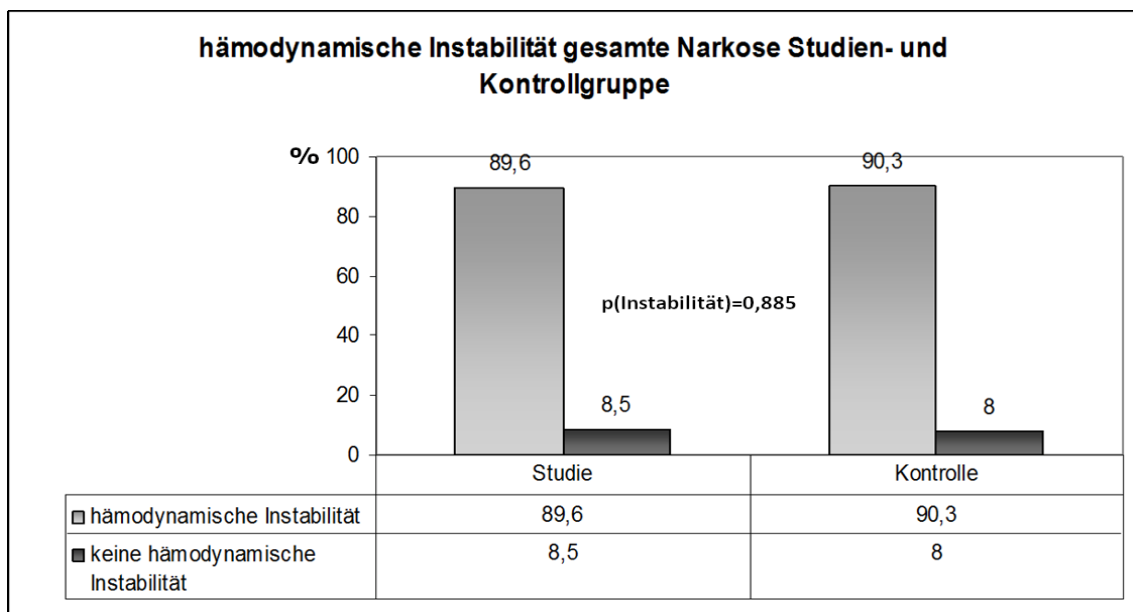


Abbildung 20: hämodynamische Instabilität ja/nein gesamte Narkose beide Gruppen in %

Teilnehmer der Studiengruppe (n=104; 2 fehlende) wiesen bezüglich ihrer gesamten Narkose in 89,6% der Fälle eine hämodynamische Instabilität auf, während Teilnehmer der Kontrollgruppe (n=111; 2 fehlende) in 90,3% der Fälle eine hämodynamische Instabilität erlitten. Daraus ergibt sich statistisch kein signifikanter Unterschied ($p=0,885$).

4.6 hämodynamische Instabilität während der Einleitung

Die Kriterien für das Merkmal „hämodynamische Instabilität“ waren für die Einleitungsphase dieselben wie für die gesamte Narkosedauer (vgl. Aufzählungen unter 4.5 und 3.5). In der Gesamtpopulation (n=217; 2 fehlende) zeigte sich folgende Aufteilung: 49,8% der Patienten hatten in der Einleitungsphase keine hämodynamische Instabilität und 49,3% erfüllten das Merkmal hämodynamische Instabilität.

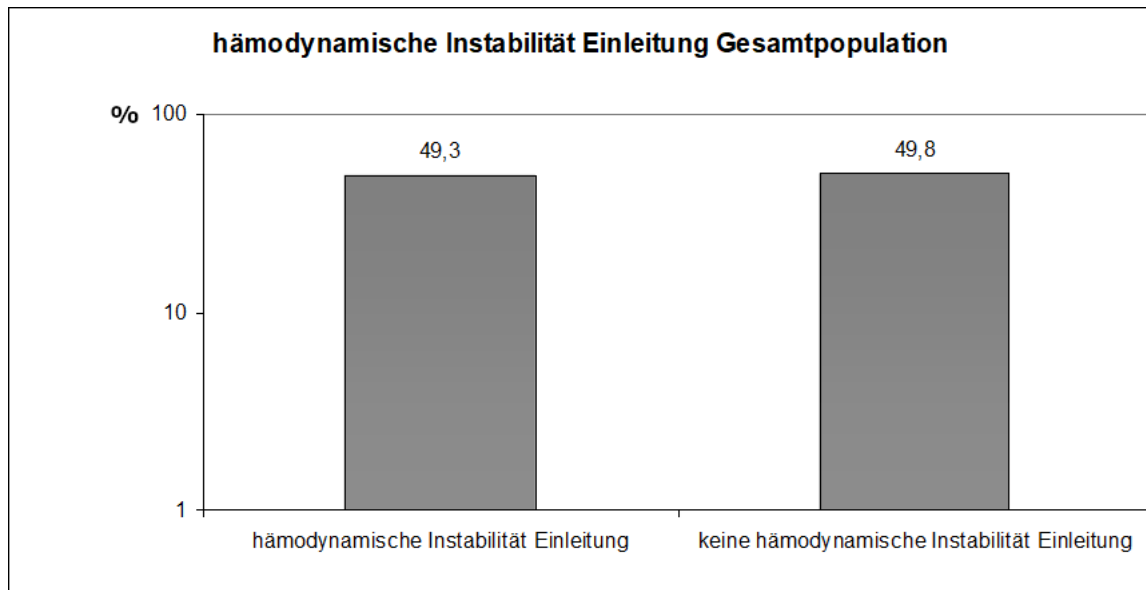


Abbildung 21: Hämodynamische Instabilität Einleitung in der Gesamtpopulation in %

Im Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigt sich folgende Verteilung:

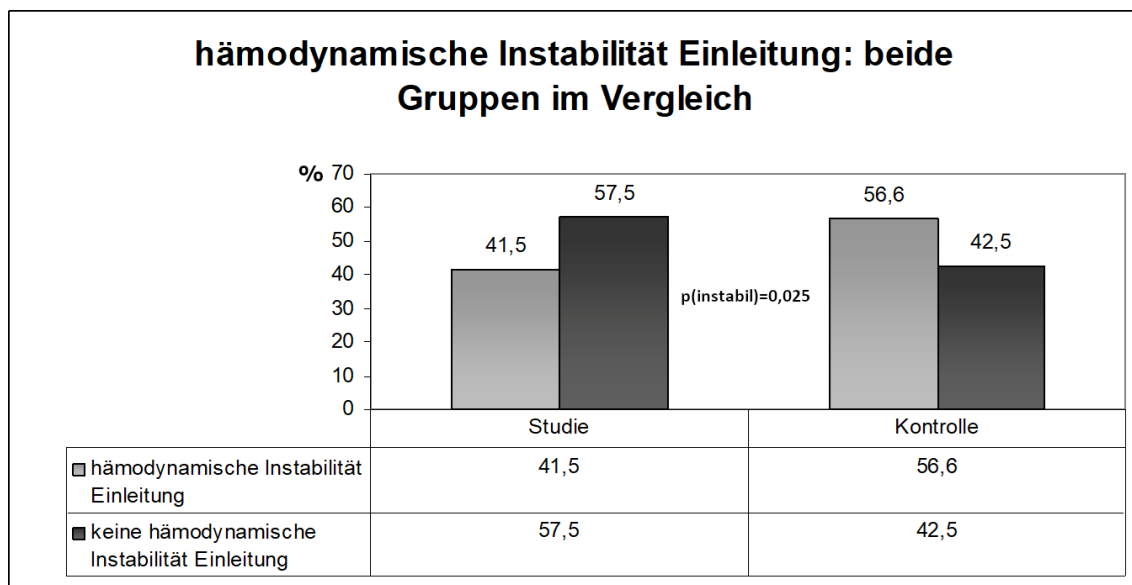


Abbildung 22: hämodynamische Instabilität Einleitung im Vergleich (in %) je 1 fehlender in Studien- und Kontrollgruppe

Während in der Studiengruppe (n=105; 1 fehlender) 41,5% der Patienten hämodynamisch instabil wurden, erfüllten in der Kontrollgruppe (n=112; 1 fehlender) 56,6% der Patienten dieses Kriterium. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Studiengruppe ($p=0,025$) bei Berechnung mittels Chi-Quadrat.

4.7 explorative Datenanalyse

Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels statistischer Modelle ausgewertet. Ein Modell beinhaltet neben der Therapiegruppe (Studie oder Kontrolle) die vier Störgrößen:

* **systolischer Blutdruck**

* **ASA**

* **Alter**

* **operativer Eingriff: (Neben-)Schilddrüse, Gallenblase, gynäkologischer Eingriff**

Durch lineare bzw. logistische Regressionsanalysen wurde versucht, den Einfluss der unabhängigen Variable „Therapiegruppe“ (i.e. Studie oder Kontrolle) auf den primären und die sekundären Endpunkte genauer zu analysieren. Alle Rechnungen wurden zur Sicherheit ohne die vier Störgrößen wiederholt. Es zeigten sich in keinem Fall unterschiedliche p-Werte.

4.7.1 primärer Endpunkt: hämodynamische Instabilität während der Einleitung

Die Variable „hämodynamische Instabilität während der Einleitung“ ist hier die abhängige Variable. Da sie einen dichotomen Wert (ja/nein) darstellt, wurde sie mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse ausgewertet.

Es zeigten sich signifikante Werte für die unabhängigen Variablen „Studie/Kontrolle“ und „Alter“. Das heißt: Ein höheres Alter sowie eine höhere Wertung der Variable „Studie/Kontrolle“ (i.e. „Kontrolle“, da dies als 2 kodiert war) bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität. Die drei weiteren Störgrößen ASA, systolischer Blutdruck und Operation wiesen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf.

Die Studiengruppe, die einen präoperativen Flüssigkeitsbolus erhielt, erlitt somit weniger oft eine hämodynamische Instabilität in der Einleitung. Dies zeigte sich auch bereits in den T-Tests.

	B	S.E.	Sig.	Exp (B)	KI unterer Wert	KI oberer Wert
Studie/Kontrolle	0,823	0,315	0,009	2,278	1,229	4,222
Alter	0,070	0,015	<0,001	1,073	1,043	1,104

Tabelle 32: logistische Regression primärer Endpunkt

B = Regressionskoeffizient; S.E. = Standardfehler; Exp (B) = Odds Ratio; KI = 95% Konfidenzintervall von Exp (B)

Aufgrund der Tatsache, dass es in der Studien- und in der Kontrollgruppe je einen fehlenden Wert für die abhängige Variable „hämodynamische Instabilität“ gab, wurde zur Sicherheit eine weitere logistische Regression durchgeführt, in der der Studiengruppenproband mit dem fehlenden Wert als „instabil“ und der Kontrollgruppenproband mit dem fehlenden Wert als „stabil“ klassifiziert wurde. Ein „worst case“-Szenario in Bezug auf das erwünschte Ziel (Teilnehmer der Studiengruppe erleiden weniger Instabilität) also. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Aussagekraft, da auch unter dieser Annahme die Studiengruppe signifikant weniger Instabilitäten erlitt ($p=0,011$).

4.7.2 sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden unter 4.7.2.1 und 4.7.2.2 bei Vorliegen dichotomer Zielgrößen ebenfalls mit einem logistischen Modell ausgewertet. Im Falle einer stetigen Zielgröße (alle anderen Unterpunkte) erfolgte die Auswertung mittels multipler linearer Regression. Die vier Störgrößen systolischer Blutdruck zur Baselineerhebung, ASA, Alter und operativer Eingriff wurden in alle Modelle eingeschlossen.

4.7.2.1 Auftreten einer hämodynamischen Instabilität während der gesamten Narkose

Die Variable „hämodynamische Instabilität während der gesamten Narkosedauer“ ist hier die abhängige Variable. Da sie einen dichotomen Wert (ja/nein) darstellt, wurde sie mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse ausgewertet.

Es zeigten sich signifikante Werte für die unabhängige Variable „systolischer Blutdruck vor Einleitung“ ($p=0,032$). Der Regressionskoeffizient B ist negativ, das heißt: Steigt der Blutdruck, so sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von 1 (= hämodynamische Instabilität).

Für die Variable Therapiegruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,726$). Dies zeigte sich auch schon in den T-Tests.

	B	S.E.	Sig.	Exp (B)	KI unterer Wert	KI oberer Wert
Studie/Kontrolle	0,180	0,513	0,726	1,197	0,438	3,268
sys. RR Einleitung	-0,023	0,011	0,032	0,977	0,956	0,998

Tabelle 33: logistische Regression sekundärer Endpunkt „hämodynamische Instabilität gesamte Narkose“

B = Regressionskoeffizient; S.E. = Standardfehler; Exp (B) = Odds Ratio; KI = 95% Konfidenzintervall von Exp (B)

Aufgrund der Tatsache, dass es in der Studien- und in der Kontrollgruppe je zwei fehlende Werte für die abhängige Variable „hämodynamische Instabilität“ gab, wurden zur Sicherheit zwei weitere logistische Regressionen durchgeführt, in der die zwei Studiengruppenprobanden mit den fehlenden Werten und die zwei Kontrollgruppenprobanden mit den fehlenden Werten pro Modell einmal als „stabil“ und einmal als „instabil“ klassifiziert wurden. Auch unter diesen Annahmen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse ($p=0,994$ für Studie = instabil bzw. $p=0,340$ für Studie = stabil).

4.7.2.2 Herzindex über 3,0 l/min/m² zu vier Zeitpunkten

Die unabhängige Endpunktvariable „Herzindex über 3,0 l/min/m² nach Narkoseeinleitung, bei OP-Beginn, bei Narkoseende und nach Narkoseausleitung“ wurde mittels einer logistischen Regression ausgewertet, da sie dichotom (1: über 3,0 l/min/m² und 0: unter 3,0 l/min/m²) kodiert war.

	B	S.E.	Sig.	Exp (B)	KI unterer Wert	KI oberer Wert
S/K Einleitung	-1,037	0,459	0,024	0,355	0,144	0,871
S/K OP-Beginn	0,149	0,423	0,725	1,160	0,507	2,657
S/K OP-Ende	0,454	0,330	0,168	1,575	0,825	3,004
S/K Ausleitung	0,669	0,302	0,027	1,953	1,081	3,529

Tabelle 34: logistische Regression sekundärer Endpunkt „Herzindex > 3,0 l/min/m² zu vier Zeitpunkten“

B = Regressionskoeffizient; S.E. = Standardfehler; Exp (B) = Odds Ratio; KI = 95% Konfidenzintervall von Exp (B)

Es zeigten sich in der Einleitungs- und in der Ausleitungsphase signifikante Werte für die unabhängige Variable „Studie/Kontrolle“. Patienten der Studiengruppe hatten in der Einleitungsphase ($p=0,024$) eher einen Herzindex größer 3,0 l/min/m², während in der

Ausleitungsphase Patienten aus der Kontrollgruppe eher einen höheren Herzindex hatten (p=0,027). Dies zeigte sich bereits bei den Ergebnissen der T-Tests.

4.7.2.3 lineare Regressionen numerische sekundäre Endpunkte

	B	S.E.	beta	Sig.	KI unterer Wert	KI oberer Wert
RR sys Einleitung	-8,726	2,353	-0,235	<0,001	-13,364	-4,088
MAP > 60 mmHg	-0,114	1,773	-0,004	0,949	-3,61	3,382
SVI > 35 ml/m²	-0,985	3,895	-0,017	0,801	-8,665	6,694
SVV < 12 %	0,229	3,274	0,005	0,944	-6,226	6,684
SV Einleitung	-6,679	2,763	-0,155	0,016	-12,125	-1,232
SV OP-Beginn	-0,181	2,773	-0,004	0,948	-5,647	5,286
SV OP-Ende	3,013	3,203	0,062	0,348	-3,302	9,328
SV Ausleitung	2,103	3,303	0,042	0,525	-4,409	8,615
SVI Einleitung	-4,673	1,404	-0,209	0,001	-7,441	-1,906
SVI OP-Beginn	-0,571	1,386	-0,028	0,681	-3,302	2,161
SVI OP-Ende	0,804	1,389	0,039	0,563	-1,934	3,541
SVI Ausleitung	0,718	1,546	0,031	0,643	-2,330	3,767
CI>3,0 prozentual	-0,126	3,655	-0,002	0,972	-7,333	7,080
Ringer kumulativ	-154,668	60,567	-0,166	0,011	-274,058	-35,278
Akrinor®	-0,007	0,064	-0,011	0,919	-0,134	0,121
Artenerol®	30,314	19,531	0,098	0,122	-8,187	68,815
Laktat	0,038	0,047	0,055	0,418	-0,054	0,130
Base Excess	-0,033	0,216	-0,011	0,879	-0,458	0,392
EDA vor Einleitung*	-0,207	0,723	-0,036	0,776	-1,652	1,238
EDA nach Einleitung*	-1,010	0,822	-0,145	0,224	-2,653	0,634

Tabelle 35: lineare Regressionen der numerischen sekundären Endpunkte

B = Regressionskoeffizient; S.E. = Standardfehler; beta = standardisierter Regressionskoeffizient; KI = 95% -Konfidenzintervall für B; * TTE nur bei 71 Patienten

Signifikante Werte zeigten sich im Gruppenvergleich nur für den systolischen Blutdruck (p<0,001), das Schlagvolumen (p=0,016) und den Schlagvolumenindex (p=0,001)

während der Einleitung. Hier zeigte die Studiengruppe jeweils signifikant höhere Werte auf. Auch der Gesamtverbrauch an i.v. Flüssigkeit war in der Studiengruppe höher ($p=0,011$).

Diese Ergebnisse der Regressionsanalysen korrespondieren mit den Ergebnissen der Gruppenvergleiche mittels T-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests.

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität ist ein in der Anästhesie oft beobachtetes Phänomen. So erleiden 9-23% aller narkotisierten Patienten einen arteriellen Blutdruckabfall unter 80mmHg systolisch nach Narkoseeinleitung (Reich et al. 2005; Borghi et al. 2002). Die Autoren um Reich fanden sogar einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Hypotension nach Einleitung und einer erhöhten Mortalität und Morbidität.

In einer 60 Patienten umfassenden Studie konnten Bundgaard-Nielsen et al. 2010 zeigen, dass 70% der narkotisierten Patienten vor OP-Beginn einen Flüssigkeitsmangel aufwiesen.

Unter der Annahme, dass eine länger präoperative Nüchternheitsphase zu einer Verstärkung besagter hämodynamischer Instabilität führt, wurde der Versuch unternommen, diese Instabilitätsphase durch einen präoperativen Flüssigkeitsbolus abzufangen und eine Überlegenheit dieser Bolusgabe zu beweisen.

5.2 Studienkonzept

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer präoperativen Flüssigkeitsgabe auf das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität zu untersuchen. Hämodynamische Instabilität wurde dabei definiert als das Auftreten mindestens eins der folgenden Symptome:

- * **Systolischer Blutdrucks < 80 mmHg**
- * **mittlerer Blutdruck < 50 mmHg**
- * **Bradykardie < 45 Schläge/min**
- * **Tachykardie > 120 Schläge/min**
- * **Herzindex < 2,0 l/min/m²**

Im Rahmen der Untersuchung, die 219 Patienten umfasste, wurde eine Studiengruppe, die einen Flüssigkeitsbolus von 8 ml Ringer-Acetat pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) erhielt, mit einer Kontrollgruppe ohne Flüssigkeitszufuhr verglichen.

Die Nullhypothese lautete: Es tritt eine hämodynamische Instabilität nach einem Flüssigkeitsbolus von 8 ml Ringer-Acetat/kg KG über 15 Minuten auf. Die Alternativhypothese lautete: Nach einem Flüssigkeitsbolus kommt es nicht zu einer

hämodynamischen Instabilität. Es war eine konfirmatorische Hypothesenprüfung geplant.

Die Flüssigkeitsgabe erfolgte vor Einleitung der Allgemeinanästhesie intravenös. Zur Datenerhebung wurden die teilnehmenden Patienten mit einer arteriellen Kanüle und einem Vigileo™ - Monitor (Fa. Edwards; Edwards Lifescience Services GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) überwacht. Ferner wurden bei 71 Patienten vor und nach Flüssigkeitsgabe transthorakale echokardiografische Messungen durchgeführt, um den Flüssigkeitshaushalt, die Volumenreagibilität und den Effekt der Intervention zusätzlich auch echokardiographisch zu analysieren.

5.3 Ergebnisse

Die Fragestellung der vorliegenden Studie konnte positiv beantwortet werden: nach Volumengabe erlitten weniger Patienten eine hämodynamische Instabilität in der Einleitungsphase. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

Dieses Ergebnis gilt für den primären Endpunkt, bei den sekundären Endpunkten zeigen sich deutlich weniger Unterschiede im Gruppenvergleich.

Im Folgenden werden nur die signifikanten Ergebnisse der Studie tabellarisch dargestellt.

		B	Sig.	OR*
primärer Endpunkt Studie/Kontrolle	„hämodynamische Instabilität während der Narkoseeinleitung“	0,823	0,009 (0,011)**	2,278
sekundäre Endpunkte Studie/Kontrolle	Herzindex > 3,0 l/min/ ² Einleitung	-1,037	0,024	0,355
	Herzindex > 3,0 l/min/ ² Ausleitung	0,669	0,027	1,953
	systolischer Blutdruck Einleitung in mmHg	-8,726	< 0,001	
	Schlagvolumen in ml Einleitung	-6,679	0,016	
	Schlagvolumenindex in ml/ ² Einleitung	-4,673	0,001	
	Ringer kumulativ in ml	-154,668	0,011	

Tabelle 36: signifikante Studienergebnisse durch Regressionsanalysen im Überblick

* Odds Ratio; nur bei logistischen Regressionen **“worst-case-Szenario“

Aufgrund der Tatsache, dass bei der Datenauswertung eine 1/2-Kodierung für Studie (1) und Kontrolle (2) erfolgte, bedeutet in dieser Tabelle ein positiver Regressionskoeffizient B immer einen Anstieg in Bezug auf die Kontrollgruppe. Das heißt, dass ein Patient der

Kontrollgruppe eine 2,3-fach höhere Chance (Odds Ratio) hat, hämodynamisch instabil während der Narkoseeinleitung zu werden und dass im Umkehrschluss Patienten der Studiengruppe, die Volumen erhielten, weniger Instabilitäten erlitten.

Ein weiterer positiver Regressionskoeffizient B findet sich für den Herzindex $>3,0$ l/min/m² in der Ausleitungsphase. In diesem Fall bedeutet das, dass Patienten aus der Kontrollgruppe in dieser Phase ihrer Operation signifikant häufiger einen Herzindex $>3,0$ l/min/m² hatten als Patienten der Studiengruppe.

Alle anderen Regressionskoeffizienten B sind negativ; d.h. die Ergebnisse sind signifikant für die Studiengruppenteilnehmer. So hatten Patienten der Studiengruppe höhere Werte für den systolischen Blutdruck nach Narkoseeinleitung, den Herzindex nach Einleitung und Schlagvolumen und Schlagvolumenindex nach Einleitung. Der hohe Regressionskoeffizient bei „Ringer kumulativ“ erklärt sich schlichtweg dadurch, dass die Teilnehmer der Studiengruppe vor Narkoseeinleitung ja bereits durchschnittlich 535 ml Ringer-Lösung erhielten und somit auch deren kumulative Ringermenge bei Operationsende mit im Mittel 1370 ml signifikant über der Kontrollgruppe (1219 ml) lag, wobei eine wirkliche klinische Relevanz bei einem Unterschied von ca. 100 ml während einer Narkosedauer von im Mittel über zwei Stunden fraglich ist.

Das für den primären Endpunkt errechnete „Worst-Case-Szenario“ wurde zur Sicherheit durchgeführt (vgl. Erklärung unter 4.7.1), um durch fehlende Daten keiner Fehlannahme zu erliegen. Doch auch unter dieser hypothetischen Annahme zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Studiengruppe ($p=0,011$ versus $p=0,009$).

Für alle anderen sekundären Endpunkte der Studie (vgl. Auflistung unter 3.5) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Die Patienten zeigten z.B. weder in Bezug auf den Verbrauch von Katecholaminen wie Noradrenalin (Artenerol®) oder Vasopressoren wie Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) noch bei den gegen Operationsende erhobenen Blutgasanalysen Unterschiede auf.

5.4 Plausibilität der Ergebnisse

Die Fallzahlberechnung mittels eines zweiseitigen Fisher's-Exakt-Test ergab vor Beginn der Studiendurchführung eine Fallzahl von 102 Patienten pro Gruppe. Diese wurde auf 105 Patienten pro Gruppe aufgerundet. Damit sollten insgesamt 210 Patienten für diese Studie rekrutiert werden. Mit insgesamt 219 Patienten konnte diese Fallzahl erreicht werden. Durch Randomisierung wurden 106 Patienten der Studien- und 113 Patienten der

Kontrollgruppe zugeteilt, was einer homogenen Verteilung (48,4% versus 51,6%) entspricht.

Die Ergebnisse wurden mehrfach analysiert und auf Richtigkeit überprüft. Es fand für den primären und die sekundären Endpunkte eine dreifache Überprüfung statt:

*** Mittelwertevergleiche durch T-Testung bzw. Chi-Quadrat-Test**

*** Regressionsanalysen mit vier einkalkulierten Störgrößen (vgl. 4.7)**

*** Regressionsanalysen ohne Störgrößen**

Bei allen drei Rechnungen zeigten sich bezüglich der Signifikanzen keine Unterschiede, woraus geschlussfolgert werden kann, dass die unter 5.2 aufgelisteten Ergebnisse (sowie die weiteren unter 4.7.2.3) plausibel sind.

Um nicht dem Fehler „Blickdiagnose p-Wert“ (Spriestersbach et al. 2009) zu erliegen, sollten signifikante Studienergebnisse stets unter klinischen Aspekten kritisch bedacht werden.

Das zugunsten der Studiengruppe auftretende Ergebnis für den primären Endpunkt erscheint insofern logisch, da z.B. die Studiengruppe nach Narkoseeinleitung einen signifikant höheren systolischen Blutdruck (vgl. 4.2.7) und einen signifikant höheren Herzindex (vgl. Tabelle 36 unter 5.3) als die Kontrollgruppe aufwies und eben die Variablen „systolischer Blutdruck“ und „Herzindex“ in die Berechnung der Variable „hämodynamische Instabilität“ einfließen. Zur besagten Berechnung einer hämodynamischen Instabilität wurden insgesamt 5 verschiedene Symptome (vgl. Auflistung unter 5.2) verwendet, was eine stabile Basis darstellt. „Hämodynamische Instabilität“ ist somit eine vielfältige und genau definierte Variable, die bereits bei Vorliegen von nur einem von fünf Punkten als zutreffend bewertet wurde.

5.5 Ergebnisse im Kontext vorliegender Literatur

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der randomisierten Fall-Kontroll-Studie vor dem Hintergrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und Literatur interpretiert, diskutiert und mit den Resultaten anderer Autoren verglichen.

Während einige Autoren (Bundgaard-Nielsen et al. 2010) von einem tatsächlich vorhandenen präoperativen Flüssigkeitsmangel ausgehen, legen andere Untersuchungen wiederum nahe, dass selbst nach einer 10-stündigen Fastenperiode kardiopulmonal gesunde Patienten eine intravasale Normovolämie aufweisen (Jacob et al. 2008). Falls letzteres auf alle Patienten zutreffen sollte, wäre das Marburger Studienkonzept im Ganzen in Frage zu stellen, da pauschal von einem präoperativ bestehenden

Volumenmangel ausgegangen wurde. Allerdings haben die Autoren um Jacob und Chapell mittels Messungen des zirkulierenden Blutvolumens den Flüssigkeitshaushalt beurteilt. In ihrer Studie wurden die Blutvolumenwerte der schlafenden Studienteilnehmer mit den Werten wacher Freiwilliger verglichen, was eventuell zu einer Verfälschung der Ergebnisse beigetragen haben könnte. Dennoch gibt es Gemeinsamkeiten mit der Marburger Studie, die beachtet werden müssen: Auch die Marburger Patienten waren durchschnittlich 10 Stunden präoperativ nüchtern und kardiopulmonal gesund.

Ähnliche Ergebnisse wie Jacob et al. wiesen 2014 Hahn et al. nach. Anhand Untersuchungen von Urin und Plasmavolumen bei 30 abdominalchirurgischen Patienten fanden sie heraus, dass der Grad der Dehydration präoperativ meist eher mild ausgeprägt war.

Unter der Annahme, dass eine präoperative Nüchternheit eben nicht der Auslöser einer hämodynamischen Instabilität nach Narkoseeinleitung sei, muss reflektiert werden, welche anderen Ursachen dann dafür zu verantworten sein könnten. Schon 1993 zeigten Hug et al. in einer über 25.000 Patienten umfassenden Studie, dass die Verwendung von Propofol zur Narkoseeinleitung bei Patienten über 65 Jahren, jungen weißen Frauen und zusammen mit Opiaten eine Hypotension nach Einleitung verstärkt. Da die Marburger Studie zu 73,1 % aus Frauen bestand und 218 von 219 Patienten (eine Ausnahme mit Thiopentalgabe bei anamnestischer Erdnussallergie (gemäß aktueller Datenlage eigentlich nicht indiziert; vgl. Bradley et al. 2008)) sowohl Propofol als auch ein Opiat (Fentanyl oder Sufentanil) erhielten, ist es gut möglich, dass ein Blutdruckabfall nach Narkoseeinleitung auf die verwendeten Medikamente und eben nicht auf die präoperative Nüchternheit zurückzuführen ist.

Eine neuere Untersuchung aus dem Jahr 2010 wies ferner nach, dass die Länge der präoperativen Nüchternheit eben nicht mit der Hämodynamik nach Propofolgabe korrespondiert (Morley et al. 2010). Dies würde für die Marburger Studie bedeuten, dass die durchschnittlichen Nüchternheitszeiten von 10 Stunden irrelevant sind und sich hämodynamische Änderungen nach Narkoseeinleitung, wie z.B. Blutdruckabfall, eher durch verwendete Narkosemittel erklären lassen.

Bedenkt man allerdings, dass eine Hypotension nach Narkoseeinleitung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität (vgl. 5.1) einhergeht, so kann daraus geschlussfolgert werden, dass die verbesserte hämodynamische Situation nach Narkoseeinleitung innerhalb der Studiengruppe einen schützenden Faktor darstellte. Die einzigen Patienten-

abhängigen klinischen Outcome-Daten, die erhoben wurden, waren die Mortalität, die erwartungsgemäß aufgrund des Operationsspektrums und der Patientenselektion keine Unterschiede aufwies und die Krankenhausverweildauer, die ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich war. Hinsichtlich postoperativer Komplikationen wurden keine weiteren Daten erhoben.

Die Daten, auf denen diese Studie überwiegend fußt, wurden mittels eines Vigileo FloTrac™-Monitors über eine arterielle Kanüle aufgenommen. Dieses System ermöglicht minimal-invasiv durch Pulskonturanalyse die Erhebung hämodynamischer Parameter wie Herzindex, Schlagvolumen oder Schlagvolumenvarianz (Phan et al. 2016). Hier stellt sich die Frage, inwiefern diese Methode der Messung hämodynamischer Parameter überhaupt Gültigkeit und Aussagekraft besitzt. Derichard et al. wiesen 2009 darauf hin, dass arterielle Messungen der Schlagvolumenvarianz („off-line calculations of PPV“) ebenbürtig seien.

In einer Untersuchung von Phan et al. 2016 wurde ein Vergleich zwischen einer Ösophagus-Doppler (ÖD) abhängigen Messung, Vigileo FloTrac™ und einem weiteren minimal-invasiven Monitorsystem (LiDCO rapid™) angestellt. Es stellte sich heraus, dass sowohl Schlagvolumenindex (SVI) via ÖD als auch Schlagvolumenvariation (SVV) via Vigileo FloTrac™ angemessene Parameter zur Beurteilung einer Volumenreagibilität darstellen. Die beiden minimal-invasiven Messverfahren (Vigileo FloTrac™ und LiDCO rapid™) waren untereinander gut vergleichbar, während die ösophagealen Dopplermessungen als wenig invasives Verfahren nur unzureichend mit den beide nicht-invasiven Verfahren gleichgesetzt werden konnten und ihnen hinsichtlich der Prädiktion der Volumenreagibilität überlegen waren.

Ähnliches stellten auch Romagnoli et al. 2013 fest: Eine transthorakale echokardiographische Messung des Herzzeitvolumens (cardiac output) ist bei gefäßchirurgischen Operationen einer minimal-invasiven Messung mit Vigileo FloTrac™ überlegen. Eine etwas ältere Studie zeigt ähnliche Ergebnisse, da sie einen Vorteil der Schlagvolumenoptimierung mittels ÖD im Vergleich mit „Modelflow“-Verfahren postuliert. Allerdings beinhaltet diese Studie nur 12 Teilnehmer (Bundgaard-Nielsen et al. 2007). Eine andere Studie stellt Vigileo FloTrac™ und transthorakale Echokardiographie (TTE) als zwei ebenbürtige Messverfahren zur Erhebung des Herzzeitvolumens dar – jedoch bei kritisch kranken Intensivpatienten, was den Vergleich mit der Marburger „Volumenstudie“ ebenfalls erschwert (McLean et al. 2011).

Die gute Eignung dynamischer Parameter wie z.B. Schlagvolumenvarianz zur Beurteilung der Volumenreagibilität stellten auch Lee et al. 2015 in einer Studie, die 42 Patienten umfasste, die einer Schulterarthroskopie unterzogen wurden, dar. Auch diese Patienten erhielten eine arterielle Kanüle und die Messungen erfolgten unter anderem über einen Vigileo FloTrac™- Monitor. Nach Narkoseeinleitung wurden die Patienten in die so genannte „Beach chair“-Position mit aufgerichtetem Oberkörper gebracht und erhielten einen Flüssigkeitsbolus von 6 ml/kg KG Hydroxyethylstärke (HES). Messungen vor und nach Volumengabe zeigten einen Anstieg des Schlagvolumenindex und des Herzindex sowie einen Abfall der Schlagvolumenvarianz. Insgesamt 65% der Studienpatienten reagierten auf die Volumengabe positiv. Auch die Ergebnisse der Marburger Studie zeigen, dass diejenigen Patienten, die Volumen erhielten, nach Narkoseeinleitung einen signifikant höheren Herzindex und systolischen Blutdruck aufwiesen. Der Vergleich mit dieser Untersuchung muss allerdings mit Vorsicht gezogen werden, da Lee et al. ein anderes Patientengut mit geringerer Fallzahl, das sich zumal in einer operationsbedingt gänzlich anderen Körperposition befand, untersucht haben.

2003 eruierten Holte et al. die physiologischen Effekte einer moderaten Volumengabe (5ml/kg KG) verglichen mit einer hohen Volumendosis (40ml/kg KG) über einen Zeitrahmen von 3 Stunden mit Ringer-Laktat. 12 gesunden Freiwilligen wurden die unterschiedlichen Flüssigkeitsmengen verabreicht. Die Gruppe, die mehr Flüssigkeit erhielt, zeigte eine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion (Vitalkapazität (VC), expiratorische Einsekundenkapazität (FEV₁), Peak Flow) und eine deutliche Gewichtszunahme. Im Gleichgewichtstest und in der Fahrradergometrie wiesen die Gruppen keine Unterschiede auf. Diese Ergebnisse sind insofern von Interesse, da sie mögliche negative pulmonale Folgen einer Volumenüberladung aufzeigen. Allerdings sind die Probanden dieser Studie nur bedingt mit der Marburger Volumenstudie vergleichbar, da sie sich keiner Operation unterzogen, gesund waren und andere Endpunkte betrachtet wurden. Ferner ist es fraglich, ob Studien mit so geringen Fallzahlen wie nur 12 Probanden bezüglich deren methodischer Qualität einem Vergleich standhalten.

2002 legten dieselben Autoren (Holte und Kehlet; 2002a) ein Review vor, in dem sie 17 Studien aus den Jahren 1966 bis 2001 verglichen. Bei allen Studien handelt es sich um klinische Fall-Kontroll-Studien mit relativ großen Fallzahlen, allerdings recht heterogenem Patientenkontext aus der Allgemeinchirurgie und Gynäkologie. Der bis 1966 doch recht weit zurückliegende Untersuchungszeitraum schwächt hier sicher die

Qualität der Untersuchung, da Operationen und Narkoseführung sich innerhalb der 30 Jahre deutlich geändert haben. Ferner sind bei fast allen 17 Studien die primären Endpunkte recht subjektive und patientenspezifische wie Schwindel, Kopfschmerz, Durst oder Hunger, die kaum einem Vergleich mit hämodynamischen Endpunkten standhalten. In 9 Studien erhielten Patienten weniger als einen Liter Flüssigkeit und in 8 Studien waren es mehr als ein Liter Flüssigkeit. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Flüssigkeitsgabe von ≥ 1 Liter bei kleineren chirurgischen Eingriffen nach einer präoperativen Nüchternheitsphase vernünftig erscheine und postoperative Endpunkte wie Schwindel und Schläfrigkeit verbessere. Der Effekt von über einem Liter Flüssigkeit auf Endpunkte wie PONV, Kopfschmerzen oder Durst erscheint hingegen unklar. Eine Gabe von weniger als einem Liter könne das präoperative Defizit von ca. 1 Liter nicht korrigieren. Aufgrund der Tatsache, dass in der Marburger Studie alle Patienten durchschnittlich über einen Liter Flüssigkeit im Laufe ihrer gesamten Narkose erhalten haben, kann dieses Review durchaus zum Vergleich herangezogen werden – auch wenn die Endpunkte andere sind. Es zeigen sich positive Effekte bei Gabe von mehr als einem Liter Flüssigkeit.

2003 wurden in einer ähnlich umfangreichen randomisierten Fall-Kontroll-Studie auch zwei unterschiedliche Therapieschemata bezüglich der intraoperativen Flüssigkeitsgabe verglichen (Brandstrup et al.). Die untersuchten Patienten unterzogen sich alle einer kolorektalen Resektion. 72 erhielten die „Standardflüssigkeit“ und 69 erfuhren ein restriktives Regime. Es zeigte sich unter der restriktiven Flüssigkeitsgabe eine signifikante Reduktion postoperativer Komplikationen und Wundheilungsstörungen. Diese Daten widersprechen der Hypothese der Marburger Studie, die ja einer höheren Flüssigkeitsgabe einen Benefit unterstellte. Allerdings verglichen Brandstrup et al. ein anderes Patientengut und grundlegend unterschiedliche Operationen (kolorektale Eingriffe mit per se großen Flüssigkeitsverschiebungen) und selbst in der restriktiven Flüssigkeitsgruppe wurden im Median 2740ml [1100–8050] Flüssigkeit verabreicht. Zusätzlich beinhaltete die Flüssigkeitsgabe Hydroxyäthylstärke und 0,9% Kochsalzlösung. Insofern ist hier ein konkreter Vergleich schwer zu ziehen.

Cuthbertson et al. legten 2011 eine randomisierte Fall-Kontroll-Studie vor, die im Aufbau der Marburger Studie ähnelt. 111 Hochrisikopatienten wurden vor ihrer jeweiligen Operation in zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder 25 ml/kg KG Ringer-Laktat 6 Stunden präoperativ oder gar keine Flüssigkeit. Endpunkte waren Krankenhausverweildauer, Krankenhauskosten und Lebensqualität. Es zeigt sich eine

nicht-signifikante Minderung der Krankenhausverweildauer und damit der Kosteneffektivität zugunsten der Studiengruppe. Dieses Ergebnis ähnelt dem der Marburger Studie zwar (i.e. positiv zugunsten der Interventionsgruppe), allerdings untersuchten Cuthbertson et al. ein Patientengut, das erstens schwere Grunderkrankungen hatte und zweites größere Eingriffe erfuhr.

Grant et al. veröffentlichten 2016 Daten von 330 Patienten, die sich zwischen 2009 und 2015 einer Operation am Pankreas unterzogen. Eine Gruppe erhielt dabei ein liberales Flüssigkeitsschema mit 12 ml/kg/h Kristalloiden, während die andere Gruppe ein restriktives Schema mit 6 ml/kg/h erfuhr. Endpunkt war dabei die Morbidität nach Operation. Die Ausschlusskriterien dieser klinischen Fall-Kontroll-Studie ähneln denen der Marburger Studie (ASA I-III, keine koronare Herzkrankheit, kein Nierenversagen, keine Herzinsuffizienz, etc.) und durch eine hohe Fallzahl, sowie einer Verblindung kann von einer hohen methodischen Qualität gesprochen werden.

Die Autoren stellten fest, dass perioperative Komplikationen nicht durch die unterschiedlichen Flüssigkeitsschemata beeinflusst wurden. Obwohl das Patientengut der Marburger Studie keine derart großen Eingriffe wie eine Pankreatektomie erfuhr, können diese Ergebnisse doch bedingt verglichen werden. Denn auch für die Patienten der Volumenstudie ergab sich im postoperativen Verlauf kein Unterschied durch die verschiedenen Flüssigkeitsschemata. Die Marburger Patienten wiesen keine Unterschiede zwischen Studie- und Kontrollgruppe bezüglich der Krankenhausverweildauer auf. Allerdings wurden in der Marburger Studie keine Komplikationen wie in der Studie von Grant et al. erhoben. Zumal Operationen wie Pankreatektomien ein höheres Risiko verbunden mit größeren Komplikationen im Vergleich mit Eingriffen wie Strumektomie oder Cholezystektomie darstellen. Außerdem gibt es andere Studien, die sowohl bei Pankreaseingriffen, wie auch bei anderen großen viszeralchirurgischen Eingriffen einen Vorteil für ein restriktives Infusionsregime nachweisen (Weinberg et al. 2014 und 2017; Kratz T et al. 2016).

Anschließend soll an dieser Stelle kurz eine Schlussfolgerung von Smorenberg et al. (2013) in einem Review bezüglich perioperativer Flüssigkeitstherapie mit kristalloiden Lösungen gezeigt werden:

- * **ein restriktives Schema ist einem liberalem überlegen**
- * **balancierte Lösungen zeigen einen Patientenbenefit bezüglich Morbidität und Mortalität**

Das erste Postulat widerspricht der Marburger Studie, deren Hypothese auf einem Benefit durch ein liberales Bolusregime fußt. Ferner beinhaltet besagtes Review Studien mit unterschiedlichen (abdominal-) chirurgischen Operationen, die in der Mehrzahl größere Eingriffe als Cholezystektomie oder Laparoskopie darstellten (i.e. Pankreas o.ä.) und somit nur schlecht mit der Marburger Studie verglichen werden können. Das zweite Postulat von Smorenberg et al. kann jedoch auch für die Marburger Studie in Betracht gezogen werden, da die verwendete Ringer-Acetat-Lösung eine balancierte Lösung ist. Allerdings wurde kein Vergleich zwischen balancierten und nicht-balancierten Infusionen angestellt.

Abschließend sei auf eine Studie von Holte et al. aus dem Jahr 2004 hingewiesen, die sehr gut mit der Marburger Studie vergleichbar ist, da auch hier ASA I bis II Patienten, die sich einer laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen, bezüglich perioperativer Flüssigkeitsgabe untersucht wurden. Die Kontrollgruppe erhielt ein restriktives Schema (15 ml/kg KG) Ringer-Laktat-Lösung, während die Studiengruppe 40 ml/kg KG als liberales Schema erhielt. Holte et al. kommen zu dem Schluss, dass das liberale Schema einem restriktiven bezüglich postoperativer Lungenfunktion, Übelkeit, allgemeinem Wohlbefinden, etc. überlegen ist.

Zusammenfassend bleibt anzumerken, dass Studien dieser Art – i.e. klinische Fall-Kontroll-Studien – in großer Anzahl durchgeführt worden sind, allerdings mit sehr verschiedenen Ansätzen bezüglich der primären Endpunkte und der Studienprotokolle. Diese Heterogenität erschwert natürlich die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Untersuchung. Auch die unterschiedlichen Definitionen von Komplikationen erschweren Vergleiche oder Anlehnungen. So ist beispielsweise der Begriff „Hypotension“ nicht exakt definiert (siehe 1.4; Lonjaret et. al 2014) und wird entsprechend je nach Studiendesign anders ausgelegt. In der durchgeführten Studie war als primärer Endpunkt die hämodynamische Stabilität vorgesehen; andere Autoren beziehen sich bei ihren Endpunkten auf Komplikationen wie Pneumonie, Wundheilung, Nierenversagen oder Mortalität. Diese Probleme führt auch Chong in einer 2018 erschienenen Meta-Analyse auf. Er verglich 95 klinische, randomisierte Fall-Kontroll-Studien mit über 11.000 Patienten, die entweder eine „goal-directed“-Therapie oder die „Standardtherapie“ erhalten hatten. „Goal-directed“ bezieht sich hier stets auf hämodynamische Endpunktvariablen durch gezielte Gabe von Flüssigkeit oder Vasopressoren.

Chong verglich Studien mit Patienten aus Gynäkologie, Urologie, Allgemein- und Kardiochirurgie sowie Orthopädie, deren Operationen zum Teil Hochrisikoeingriffe darstellten. Dieses heterogene Patientengut, das sich zudem sehr unterschiedlichen Operationen unterzog, stellte eine deutliche Schwäche der methodischen Qualität dar und erschwert Vergleiche und konsekutive Schlussfolgerungen.

Hämodynamische Endpunkte wurden in dieser Meta-Analyse durch verschiedene klinische Messverfahren – von transösophagealer Echokardiographie, bis zur Pulskonturanalyse oder Pulmonalarterienkatheter – erhoben. Auch diese verschiedenen Messverfahren in den einzelnen Studienprotokollen erschweren Vergleiche.

Primärer Endpunkt war bei fast allen Studien die Mortalität; sekundäre Endpunkte beinhalteten Pneumonie, Wundheilung, etc.

Insgesamt verbesserte zwar laut Chong eine „goal-directed“-Therapie das Outcome bezüglich Mortalität, Krankenhausverweildauer, Nierenversagen, etc., allerdings sei eben eine Vergleichbarkeit aufgrund der doch deutlich unterschiedlichen Designs der Studien erschwert.

Diese Erkenntnis bezüglich der Vergleichbarkeit trifft nicht nur auf die einzelnen von Chong verglichenen Studien zu, sondern im Wesentlichen auf alle hier aufgeführten Untersuchungen. Ideal wären große, möglichst internationale Studien, die ein strikt homogenes Patientenkontingent beinhalten und dadurch einen Vergleich unter klinischen Bedingungen gut ermöglichen.

5.6 Limitationen und Schwachpunkte der Studie

5.6.1 Patientengut

Bezüglich der Altersverteilung präsentierte sich ein homogenes Patientengut, dessen medianes Alter bei 51 Jahren lag. Auch in der Altersverteilung zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede. Allerdings war die unabhängige Variable „Alter“ – einkalkuliert als Störgröße - bei fast allen logistischen und linearen Regressionen signifikant an einem schlechteren Outcome beteiligt. Ein höheres Alter bedingte in den meisten Fällen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität, einen niedrigeren Herzindex, weniger Schlagvolumen, mehr Katecholamin-Gabe, etc. Hier liegt mit Sicherheit ein Schwachpunkt der Studie vor, da es bei den Einschlusskriterien keine obere Altersgrenze gab und einige alte Patienten (Maximum 86 Jahre) eingeschlossen wurden.

Auch angesichts der Geschlechterverteilung mit 73,1 % Frauen und 26,9 % Männern muss von einem verzerrenden Effekt ausgegangen werden. So ist die Pharmakodynamik und Dosierung verschiedener Medikamente für Frauen und Männer z.T. unterschiedlich (Pleym et al. 2003).

Durch festgelegte Ausschlusskriterien (vgl. 3.1.1) sollte ein systematischer Fehler bei der Selektion der Studienpopulation vermieden werden. Dies wurde in einem Punkt mangelhaft durchgesetzt, da auch 29 Patienten des ASA-Status III in die Studie eingeschlossen wurden (15 Studiengruppe; 14 Kontrollgruppe), was immerhin 13 % der teilnehmenden Patienten entspricht. Die Einteilung in eine ASA-Klassifikation ist allerdings immer etwas subjektiv und liegt im Ermessen des prämedizierenden Anästhesisten. Stufe III beschreibt Patienten, die eine schwere Allgemeinerkrankung haben. Allerdings wurden Patienten sicher von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eine höhergradige kardiovaskuläre Erkrankung vorlag, so dass ein wesentlicher Einfluss des ASA III Status auf die Hämodynamik ausgeschlossen scheint.

Da der ASA-Status auch eine zu berücksichtigende Störvariable darstellte, floss er in die logistischen und linearen Regressionsanalysen mit ein. Hier zeigten sich aber erstaunlicherweise aufgrund der oben genannten Erklärungen nur bei zwei sekundären Endpunktvariablen Interaktionen. Dafür könnte es drei Gründe geben. Erstens stellt die Variable „ASA“ möglicherweise in dieser Studie wirklich keine Einfluss nehmende Störgröße dar. Zweitens wurden schwere kardiovaskuläre Allgemeinerkrankungen aufgrund der Einschlusskriterien ausgeschlossen. Drittens könnte es sein, dass prämedizierende Anästhesisten aus Sicherheitsgründen den Gesundheitszustand von Patienten tendenziell schlechter einstufen.

Ferner wurde bei der Patientenauswahl nicht berücksichtigt, ob diese maligne oder benigne Grunderkrankungen aufwiesen. Die Selektion erfolgte gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien und erfolgte bei einem stattfindenden Schilddrüsen-, Gallenblasen- oder gynäkologischem Eingriff. So wurde nach einem erfolgten Eingriff nicht mehr eruiert, was z.B. Schnellschnittuntersuchungen oder weitere Diagnostik im Rahmen des stationären Aufenthaltes ergeben haben.

Die Inhomogenität innerhalb der Verteilung besagter Eingriffe kann wohl auch als Störfaktor der Studie betrachtet werden. So wurden 93 (Neben-)Schilddrüsenpatienten und 80 Gallenblasenpatienten in die Studie aufgenommen, jedoch nur 46 gynäkologische Patientinnen bedingt durch eine im Verlauf der Studie durch die Ethikkommission autorisierte Erweiterung des Patientengutes.

Innerhalb dieser Eingriffe gibt es einige operative und anästhesiologische Unterschiede. So wird bei Patienten, die an der Schilddrüse operiert werden, kein Kapnoperitoneum erzeugt, bei Patienten mit laparoskopischen Gallenblasen- und Ovarieneingriffen allerdings schon. Die Insufflation von CO₂ in das Abdomen und die erhöhte Lagerung des Oberkörpers mit abgesenkten Beinen bei laparoskopischer Cholezystektomie bewirken einen signifikanten Abfall des Herzindex und einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (Joris et al. 1993). Twrdy et al. stellten 1993 fest, dass bei dieser Prozedur physiologische Veränderungen bedingt durch die CO₂- Insufflation den Beatmungsdruck erhöhen und zu einer Abnahme der pulmonalen Compliance führen. Allerdings haben diese durch die Operationstechnik bedingten hämodynamischen Auswirkungen keinen Einfluss auf den primären Endpunkt, da sich alle Werte dieses Endpunktes auf die Zeit der Narkoseeinleitung und somit auf einen Zeitraum vor Anlage des Kapnoperitoneums beziehen.

Fünf Schilddrüseneingriffe erfolgten in so genannter da-Vinci™-Technik. Es ergeben sich zwar bei dieser Form der Thyreoidektomie keinerlei Änderungen bezüglich der Narkoseeinleitung, womit der primäre Endpunkt auch für diese Patienten als plausibel betrachtet werden kann, allerdings bedeutet es eine deutlich längere Operationsdauer für diese Patienten, da der Zugangsweg nicht von ventral, sondern axillär erfolgt. Insofern ist es wohl schwierig, die Gruppe an Patienten, die sich einer Operation an der Schilddrüse unterzogen, als homogen zu betrachten, da besagte da-Vinci™-Patienten deutlich länger in Narkose waren und mehr Infusionslösungen erhielten. Allerdings legen neuere Untersuchungen nahe, dass genau diese Roboter-assistiert operierten Patienten weniger Gewebetrauma erleiden als Patienten nach einer herkömmlichen Thyreoidektomie (Paek et al. 2016).

Insgesamt waren 34% der teilnehmenden Patienten gemäß WHO-Definition (BMI > 30 kg/m²) adipös. Dies entspricht zwar in etwa dem Durchschnitt in der Bevölkerung (20% der Deutschen sind adipös), stellt aber in Bezug auf die Studie möglicherweise einen Störfaktor dar. Adipöse Patienten weisen ein erhöhtes Herzzeitvolumen auf und haben oftmals zudem eventuell (noch nicht diagnostizierte) Nebenerkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit (KHK), eine arterielle Hypertonie oder ein Schlafapnoesyndrom. Dynamische Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushaltes wie die auch in der Studie verwendete Schlagvolumenvarianz sind zwar auch bei Adipositas geeignet, wurden allerdings bei extremer Adipositas (BMI > 40 kg/m²) bislang noch nicht systematisch untersucht (Bein et al. 2009). Dies stellt möglicherweise einen

Schwachpunkt der Studie dar, da auch einige wenige Patienten mit einer per Definition „extremen Adipositas“ in die Studie eingeschlossen wurden. Die Volumengabe vor Einleitung erfolgte allerdings stets gemäß idealem Körpergewicht.

5.6.2 Methoden und Studiendesign

Dadurch, dass nur ein erfahrener Untersucher (T.K.) die Ultraschalluntersuchungen bei den Studienpatienten durchführte, konnte eine Interobservervariabilität ausgeschlossen werden. Einflüsse des Untersuchers selber sind allgemein bei Ultraschalluntersuchungen jedoch nicht auszuschließen. Ferner fanden, anders als ursprünglich geplant, nur bei 71 von 219 Patienten echokardiographische Messungen statt. Insofern muss der sekundäre Endpunkt „Enddiastolische Fläche (EDA) > 10 cm² im TTE in der parasternal kurzen Achse“ mit Vorsicht bedacht werden und sämtliche weiteren echokardiographischen Ergebnisse wie z.B. die VTI-Variation oder die Collapsibility der Vena cava inferior stets unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, dass die Gesamtzahl an Patienten nicht besonders hoch war.

Ein weiterer möglicher Schwachpunkt der Studie liegt bei der Umsetzung der präoperativen Flüssigkeitsgabe vor. Geplant war, innerhalb von 15 Minuten die Volumengabe erfolgen zu lassen. Dies gelang auch bei den meisten Patienten, allerdings nur, wenn ein ausreichend großer Gefäßzugang etabliert werden konnte. War dies nicht der Fall, so dauerte die Gabe der berechneten Infusionsmenge z.T. bis zu 30 Minuten. Hier könnten sich – bedingt durch eine längere Verteilungszeit der Ringer-Lösung - hämodynamische Veränderungen ergeben haben.

Das Studiendesign sah eine randomisierte Fall-Kontroll-Studie vor. Diese Form der klinischen Studie gilt zwar als Goldstandard bezüglich der Evidenz, allerdings ist es fraglich, inwiefern die Ergebnisse auf eine breitere Masse an Patienten übertragen werden können. Die standardisierten Bedingungen, unter denen klinische Studien stattfinden, sind oftmals schwer im üblichen klinischen Alltag umzusetzen (Kabisch et al. 2011).

5.7 Konklusion

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine gezielte präoperative Volumengabe eine stabilere Hämodynamik nach Narkoseeinleitung fördert. Allerdings ergaben sich in Bezug auf den weiteren Narkoseverlauf der Patienten keine signifikanten Unterschiede. Insofern mögen die Patienten während der Einleitungsphase zwar von der Volumengabe profitieren, allerdings ist bei Operationsende kein Gesamtbefit ersichtlich.

Ferner ist es fraglich, wie hoch die benötigte präoperative Flüssigkeitsmenge anzusetzen ist, um eine stabile hämodynamische Situation nach Einleitung zu schaffen. In dieser Studie waren es 8 ml Ringer-Acetat-Lösung pro kg KG. Es war zwar unter klinischen Studienbedingungen möglich, besagte Menge innerhalb der Studiengruppe zu verabreichen, allerdings wird dies im klinischen Alltag wohl schwer umzusetzen sein, da eine präoperative Volumengabe in dieser Höhe stets eine Verzögerung der Narkoseeinleitung und des Operationsbeginns darstellt.

Die untersuchten Probanden waren mit einem ASA-Status von überwiegend 1 und 2 tendenziell eher gesund und ohne schwerwiegende Vorerkrankungen. Es dürfte sicherlich schwierig sein, die Studienergebnisse auf ein erweitertes Patientengut, das z.T. älter und kränker ist, zu übertragen.

Darüber hinaus stellt die zu Studienzwecken benötigte arterielle Kanülierung einen minimal-invasiven Eingriff am Patienten dar, der schlecht standardmäßig durchgeführt werden kann und sollte (vgl. Komplikationen arterielle Blutdruckmessung unter 1.6). Insofern ist es fraglich, welche Parameter ohne minimal-invasives Monitoring zur Beurteilung des Flüssigkeitshaushaltes herangezogen werden können. Der echokardiographische Ansatz (TTE) mit Berücksichtigung der Vena cava inferior Collapsibility erscheint hierfür gut geeignet und ist schnell, kostengünstig und non-invasiv durchführbar (Kratz T. et al. 2011; Stawicki et al. 2015).

Falls allerdings im Rahmen eines großen Eingriffes eine arterielle Blutdruckmessung ohnehin geplant ist, erscheint eine über Pulskonturanalyse geführte „Goal-directed“-Flüssigkeitsgabe, die Schlagvolumenvarianz und Herzindex berücksichtigt, sinnvoll zu sein und vom Vorteil für Patienten bezüglich ihrer Krankenhausverweildauer und intensivmedizinischer Behandlung (Kratz T. et al. 2016).

Zukunftsmusik in der klinischen Routine stellen wohl neuere, gänzlich non-invasive Monitorsysteme (z.B. das ClearSight™-System von Edwards Lifesciences) dar, die über Messungen an Fingern und am Handgelenk z.B. Blutdruck, Schlagvolumen und Schlagvolumenvarianz messen können (Sangkum et al. 2016). Aktuell (noch) hohe Kosten für eine einmalige Nutzung stehen hier einer komplett nicht-invasiven Messform gegenüber, die nach passiv-leg-raising-Test oder Gabe von Flüssigkeitsboli hämodynamische Veränderungen gut erfassen kann (Ameloot et al. 2015).

Wie bereits unter 5.5 erwähnt, gibt es Schwierigkeiten bei der Identifikation des tatsächlichen Flüssigkeitsbedarfs präoperativ nach einer längeren Nüchternheitsphase. Statt pauschal Flüssigkeit intravenös zu verabreichen, können im klinischen Alltag

einfache Manöver, wie etwa der passive-leg-raising-Test oder die Gabe gezielter Flüssigkeitsboli schnell und kostengünstig umgesetzt werden, um einen vorhandenen Flüssigkeitsmangel bzw. eine Volumenreagibilität aufzuzeigen und Patienten, die von einer weiteren Flüssigkeitsgabe profitieren, zu identifizieren (Monnet et al. 2006; Andrijauskas et al 2015).

Insgesamt besteht hier ein gewisser weiterer Forschungsbedarf, der folgendes noch klären sollte:

- * Höhe des idealen Flüssigkeitsbolus für signifikante Verbesserung der Hämodynamik?**
- * welches minimal- oder non-invasive Monitoring?**
- * welche Prädiktoren bewirken eine hämodynamische Instabilität?**

5.8 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis

Zusammenfassend kann gesagt werden: Ein präoperativer Flüssigkeitsbolus mit balancierten kristalloiden Infusionslösungen kann sinnvoll sein, um die häufig auftretende hämodynamische Instabilität während der anästhesiologischen Einleitungsphase zu vermindern. Die Verabreichung von ungefähr 500 ml ist eine kostengünstige und im klinischen Alltag problemlos durchführbare Maßnahme.

Natürlich müssen dabei Vorerkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz, die gegen eine Volumenüberladung sprechen, ausgeschlossen sein. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Ergebnisse dieser Studie einen positiven Effekt des präoperativen Flüssigkeitsbolus nachweisen, der auf die Einleitungsphase begrenzt ist und bei Operationsende nicht mehr vorherrscht. Eine klinisch relevante Flüssigkeitsüberladung konnte jedoch ebenfalls ausgeschlossen werden, so dass eine Gefährdung der Patienten durch den zusätzlichen Flüssigkeitsbolus ausgeschlossen ist.

Steht idealerweise auch noch eine minimal-invasive Form des Monitorings zur Verfügung, so kann der verantwortliche Anästhesist mit gut geeigneten Parametern den Flüssigkeitshaushalt und die Hämodynamik des Patienten lenken und überwachen. Einfach umzusetzende Manöver, wie etwa der passive-leg-raising-Test oder die Gabe gezielter Flüssigkeitsboli können schnell durchgeführt werden und in die weiteren Therapiekonzepte miteinfließen.

So kann medizinisches Personal, das im Umgang mit erweiterten hämodynamischen Monitoring-Systemen wie z.B. Vigileo FloTrac™ geschult ist und die gelieferten Werte

zu interpretieren weiß, diese durchaus verwenden, wenn ohnehin eine arterielle Blutdruckmessung geplant ist oder bei anderen Patienten auf ein gänzlich nicht-invasives System wie z.B. das ClearSight™-System zurückgreifen.

6 Zusammenfassung und Abstract

Hintergrund

Das Auftreten einer Kreislaufinstabilität bedingt durch Flüssigkeitsmangel nach einer längeren präoperativen Nüchternheitsphase ist bei Patienten, die in Allgemeinanästhesie operiert werden sollen, ein oft beobachtetes Problem. Die Einschätzung des tatsächlichen Flüssigkeitsdefizits gestaltet sich klinisch eher schwierig. Ziel dieser randomisierten klinischen Studie war es daher, den Einfluss einer definierten präoperativen Flüssigkeitssubstitution auf die hämodynamische Stabilität (vergleiche Definition derselben unter 3.5) während der Narkoseeinleitung zu untersuchen. Dies geschah durch Einsatz eines erweiterten, minimal-invasiven Monitors und durch eine transthorakale Echokardiografie (TTE). Die teilnehmenden Patienten waren relativ jung und gesund und unterzogen sich standardisierten operativen Eingriffen ohne großes Operationstrauma und ohne größere Flüssigkeitsverschiebungen.

Methoden

Es handelt sich hierbei um eine randomisierte und prospektive klinische Fall-Kontroll-Studie. Insgesamt nahmen 219 Patienten an der Untersuchung teil. Die Patienten wurden an (Neben-) Schilddrüse, Gallenblase, Ovarien und Gebärmutter operiert. Durch Umschlagrandomisierung wurden die Patienten einer Studien- oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. Patienten der Kontrollgruppe erhielten präoperativ keine Flüssigkeit, während Patienten der Studiengruppe einen Flüssigkeitsbolus von 8 ml/kg KG Ringer-Acetate-Infusionslösung vor Narkoseeinleitung erhielten. Primärer Endpunkt war dabei das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität nach Narkoseeinleitung. Ferner gab es 15 weitere sekundäre Endpunkte, die einzelne Parameter der Hämodynamik, den Verbrauch von Katecholaminen, Ergebnisse in Blutgasanalysen, etc. beinhalteten. Die Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (IBM Statistiks Version 20). Parametrische Variablen wurden mit T-Test und Chi-Quadrat-Test ausgewertet, während bei Verletzung der Normalverteilung Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test verwendet wurden. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels linearer und logistischer Regressionsanalysen ausgewertet.

Ergebnisse

Nach positivem Votum der Ethikkommission wurden 219 erwachsene Patienten für diese Studie im Zeitraum von März 2013 bis September 2014 aufgeklärt. Die Studiengruppe erhielt 550 ml Ringer-Lösung (Median; Range 400-750) während die Kontrollgruppe 0 ml erhielt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer hämodynamischen Instabilität nach Narkoseeinleitung zugunsten der Gruppe, die Volumen erhielt ($p < 0,05$). Für die sekundären Endpunkte zeigten sich insgesamt nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Patienten der Studiengruppe wiesen nach Narkoseeinleitung signifikant einen höheren systolischen Blutdruck, ein höheres Schlagvolumen, einen höheren Herzindex und einen höheren Schlagvolumenindex auf. Katecholaminverbrauch, Krankenhausverweildauer, Blutgasanalysen nach Operationsende und das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität während der gesamten Narkose unterschieden sich nicht zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

Diskussion

Eine präoperative Volumensubstitution bei elektiven Operationen führt nach der Narkoseeinleitung zu einer signifikanten Verbesserung der hämodynamischen Stabilität. Nach Narkoseende zeigen sich allerdings für die beiden Interventionsgruppen keine bedeutenden Unterschiede mehr. Es bleibt die Frage zu beantworten, wie viel Flüssigkeit für das Erreichen einer hämodynamischen Stabilität nach Narkoseeinleitung nötig ist und wie weit sich ein minimal-invasives Monitoring-System im klinischen Alltag durchsetzen kann.

Abstract: „Preoperative volume substitution in elective surgery patients“

Background

Hemodynamic instability is a common problem after introduction of general anaesthesia. It is mostly based on a certain lack of intravenous fluid after a prolonged fasting period the night before surgery. A clinical estimation of the actual lack is not that easy. We aimed to examine the influence of a pre-operative fluid loading on the hemodynamic situation after introduction of anaesthesia. We used a minimal-invasive monitoring system and transthoracic echocardiogram for our measurements. Patients who participated in this study underwent elective surgery without huge hemodynamic volume changes or blood loss.

Methods

This was a randomised clinical controlled trial. We sought to recruit 219 patients undergoing smaller elective surgery. Elective surgery meant operations on thyroid and parathyroid gland, gall bladder, ovaries and uterus. After informed consent was obtained patients were casted into a study or into a control group by envelope randomization. Control-group patients received no fluid load before introduction of anaesthesia whereas study-group patients received 8 ml/ kg of acetated Ringer's solution. Primary outcome was the appearance of hemodynamic instability after introduction of general anaesthesia. In addition there existed 15 secondary outcome variables concerning the use of catecholamines, values in blood gas analysis, etc. For the evaluation, the software IBM SPSS Statistics Version 20 was used. Parametric data were evaluated with the student t-test and chi-squares-test. For non-parametric data Mann-Whitney u test and Wilcoxon-Test were used. Primary and secondary outcomes were calculated with logistic and linear regressions models.

Results

Between March 2013 and September 2014 219 adult patients were recruited for this examination. The median pre- operative fluid loading volume in the study group was 550 ml (IQR 400 to 750) compared to 0 ml (IQR 0 to 0) in the control group. The fluid load group had significantly less hemodynamic instability after introduction of general anaesthesia ($p < 0,05$). However, regarding the further secondary outcome points, there were no great differences between the two groups. Patients of the study group had a

significantly higher systolic blood pressure, heart index, stroke volume variation and stroke volume index after introduction of anaesthesia. But at the end of operation, the two groups had the same consumption of catecholamines, the same values in blood gas analysis and an equally long stay in hospital.

Conclusion

Pre-operative intravenous fluid loading leads to a significant improvement in hemodynamic stability after introduction of general anaesthesia.

After the operation though the incidence of hemodynamic stability remains the same between the two groups and there are no further significant differences. The question how much fluid load exactly is necessary to achieve a hemodynamic stability remains to be responded.

7 Literaturverzeichnis

- Adams, H. A. (2007): Hämodilution und Infusionstherapie bei hypovolämischem Schock. In: *Anaesthesist* 56 (4), S. 371–379.
- Adams, H. A. (2005): Hypovolämischer Schock. In: *Anästh Intensivmed* 2005; 46: S. 111-124.
- Adams, H. A. (2007): Volumen- und Flüssigkeitsersatz - Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I). In: *Anästhesie Intensivmedizin* 2007, S. 448–460.
- Aga, Z.; Machina, M.; McCluskey, S. A. (2016): Greater intravenous fluid volumes are associated with prolonged recovery after colorectal surgery: a retrospective cohort study. In: *British journal of anaesthesia* 116 (6), S. 804–810.
- Ameloot, K., Palmers, P. J., & Malbrain, M. L. (2015). The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. *Current opinion in critical care*, 21(3), 232-239.
- Andrijauskas, A.; Ivaškevičius, J.; Porvaneckas, N.; Stankevičius, E.; Svensen, C.H.; Uvarovas, V. et al. (2015): A mini volume loading test for indication of preoperative dehydration in surgical patients. In: *Medicina (Kaunas)*, 51 (2) (2015), pp. 81-91
- Arieff, A. I. (1999): Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. In: *Chest* 115 (5), S. 1371–1377.
- Auerhammer, J. (2010): Hypovolämie. In: *Notarzt* 26 (05), S. 221–240.
- AWMF (Hg.) (2014): S3-Leitlinie "Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen" Zugriffsdatum: 30.05.2019
- Barak, M.; Rudin, M.; Vofsi, O.; Droyan, A.; Katz, Y. (2004): Fluid administration during abdominal surgery influences on coagulation in the postoperative period. In: *Current surgery* 61 (5), S. 459–462.
- Bein, B.; Hocker, J.; Fudickar, A.; Scholz, J. (2009): Anaesthesia management of the obese patient. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 44 (9), 600-8; quiz 610.
- Benes, J.; Chytra, I.; Altmann, P.; Hluchy, M.; Kasal, E.; Svitak, R. et al. (2010): Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. In: *Critical care (London, England)* 14 (3), R118.
- Benson, M.; Junger, A.; Fuchs, C.; Quinzio, L.; Bottger, S.; Hempelmann, G. (2000): Use of an anesthesia information management system (AIMS) to evaluate the physiologic effects of hypnotic agents used to induce anesthesia. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 16 (3), S. 183–190.
- Borghi, B.; Casati, A.; Iuorio, S.; Celleno, D.; Michael, M.; Serafini, P. et al. (2002): Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia, or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement. In: *Journal of clinical anesthesia* 14 (2), S. 102–106.
- Bradley, A.E.D., Tober, K.E.S., Brown, R.E. (2008) Use of propofol in patients with food allergies. *Anaesthesia* 2008; 63:439.
- Brandstrup, B.; Tonnesen, H.; Beier-Holgersen, R.; Hjortso, E.; Ording, H.; Lindorff-Larsen, K. et al. (2003): Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. In: *Annals of surgery* 238 (5), S. 641–648.

- Bundgaard-Nielsen, M.; Jorgensen, C. C.; Secher, N. H.; Kehlet, H. (2010): Functional intravascular volume deficit in patients before surgery. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 54 (4), S. 464–469.
- Bundgaard-Nielsen, M.; Ruhnau, B.; Secher, N. H.; Kehlet, H. (2007): Flow-related techniques for preoperative goal-directed fluid optimization. In: *British journal of anaesthesia* 98 (1), S. 38–44.
- Calderone, A. (2004): Natriuretic peptides and the management of heart failure. In: *Minerva endocrinologica* 29 (3), S. 113–127.
- Chan, S. T.; Kapadia, C. R.; Johnson, A. W.; Radcliffe, A. G.; Dudley, H. A. (1983): Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses. In: *The British journal of surgery* 70 (1), S. 36–39.
- Chong, M.A., Wang, Y., Berbenetz, N.M., McConachie, I. (2018): Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes? A systematic review and meta-analysis. In: *Eur J Anaesthesiol.* 35(7):469–483.
- Cotton, B. A.; Guy, J. S.; Morris, J. A., JR; Abumrad, N. N. (2006): The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 26 (2), S. 115–121.
- Cuthbertson, B. H.; Campbell, M. K.; Stott, S. A.; Elders, A.; Hernandez, R.; Boyers, D. et al. (2011): A pragmatic multi-centre randomised controlled trial of fluid loading in high-risk surgical patients undergoing major elective surgery--the FOCCUS study. In: *Critical care (London, England)* 15 (6), R296.
- Derichard, A.; Robin, E.; Tavernier, B.; Costecalde, M.; Fleyfel, M.; Onimus, J. et al. (2009): Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. In: *British journal of anaesthesia* 103 (5), S. 678–684.
- EMA (Hg.) (2013): Hydroxyethyl-starch solutions should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. Zugriffsdatum: 30.05.2019
- EMA (Hg.) (2018): PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. . Zugriffsdatum: 30.05.2019
- Grant, F.; Brennan, M. F.; Allen, P. J.; DeMatteo, R. P.; Kingham, T. P.; D'Angelica, M. et al. (2016): Prospective Randomized Controlled Trial of Liberal Vs Restricted Perioperative Fluid Management in Patients Undergoing Pancreatectomy. In: *Annals of surgery*.
- Green, R. S.; Butler, M. B.; Hicks, S. D.; Erdogan, M. (2016): Effect of Hydroxyethyl Starch on Outcomes in High-Risk Vascular Surgery Patients: A Retrospective Analysis. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*.
- Hahn, R. G.; Bahlmann, H.; Nilsson, L. (2014): Dehydration and fluid volume kinetics before major open abdominal surgery. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 58 (10), S. 1258–1266.
- Heringlake, Matthias; Heinze, Hermann; Brauer, Kirk (2012): Fluid management - which fluid for what type of patients? In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 47 (7-8), 482-8; quiz 489.
- Holte, K.; Foss, N. B.; Andersen, J.; Valentiner, L.; Lund, C.; Bie, P.; Kehlet, H. (2007): Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. In: *British journal of anaesthesia* 99 (4), S. 500–508.
- Holte, K.; Jensen, P.; Kehlet, H. (2003): Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. In: *Anesthesia and analgesia* 96 (5), 1504-9, table of contents.
- Holte, K.; Kehlet, H. (2002a): Compensatory fluid administration for preoperative dehydration--does it improve outcome? In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 46 (9), S. 1089–1093.

- Holte, K.; Sharrock, N. E.; Kehlet, H. (2002b): Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. In: *British journal of anaesthesia* 89 (4), S. 622–632.
- Holte, K., Klarskov, B., Christensen, D. S., Lund, C., Nielsen, K. G., Bie, P., & Kehlet, H. (2004). Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Annals of surgery*, 240(5), 892.
- Hug, C. C., JR; McLeskey, C. H.; Nahrwold, M. L.; Roizen, M. F.; Stanley, T. H.; Thisted, R. A. et al. (1993): Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. In: *Anesthesia and analgesia* 77 (4 Suppl), S21-9.
- Jacob, M.; Bruegger, D.; Rehm, M.; Stoeckelhuber, M.; Welsch, U.; Conzen, P.; Becker, B. F. (2007a): The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. In: *Cardiovascular research* 73 (3), S. 575–586.
- Jacob, M.; Chappell, D.; Conzen, P.; Finsterer, U.; Rehm, M. (2008): Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 52 (4), S. 522–529.
- Jacob, M.; Chappell, D.; Hofmann-Kiefer, K.; Conzen, P.; Peter, K.; Rehm, M. (2007b): Determinants of insensible fluid loss. Perspiration, protein shift and endothelial glycocalyx. In: *Der Anaesthesist* 56 (8), 747-58, 760-4.
- Jacob, M.; Nohé, B. (2012): Rationale Flüssigkeits- und Volumentherapie in Anästhesie und Intensivmedizin. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- Jacob, M.; Rehm, M.; Orth, V.; Lotsch, M.; Brechtelsbauer, H.; Weninger, E.; Finsterer, U. (2003): Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. In: *Der Anaesthesist* 52 (10), S. 896–904.
- Jorgensen; Juhl-Olsen, P.; Frederiksen, C. A.; Sloth, E. (2016): Transthoracic echocardiography in the perioperative setting. In: *Current opinion in anaesthesiology* 29 (1), S. 46–54.
- Joris, J. L.; Noirot, D. P.; Legrand, M. J.; Jacquet, N. J.; Lamy, M. L. (1993): Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. In: *Anesthesia and analgesia* 76 (5), S. 1067–1071.
- Kabisch, Maria; Ruckes, Christian; Seibert-Grafe, Monika; Blettner, Maria (2011): Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (39), S. 663–668.
- Karow T.; Lang-Roth R. (2016): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Pulheim: Thomas Karow.
- Kong, Y. G.; Kim, J. Y.; Yu, J.; Lim, J.; Hwang, J. H.; Kim, Y. K. (2016): Efficacy and Safety of Stroke Volume Variation-Guided Fluid Therapy for Reducing Blood Loss and Transfusion Requirements During Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. In: *Medicine* 95 (19), e3685.
- Kratz, T.; Campo, Dell'Orto M.; Exner, M.; Timmesfeld, N.; Zoremba, M.; Wulf, H.; Steinfeldt, T. (2015): Focused intraoperative transthoracic echocardiography by anesthesiologists: a feasibility study. In: *Minerva anesthesiologica* 81 (5), S. 490–496.
- Kratz, T.; Kratz, C. D.; Wulf, H. (2011): Echocardiography in anesthesia and intensive care--is it time for "Do it yourself"? In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 46 (7-8), S. 538–539.
- Kratz, T.; Hinterobermaier, J.; Timmesfeld, N. et al. (2018): Pre-operative fluid bolus for improved haemodynamic stability during minor surgery: A prospectively randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.*; 00: 1-8
- Kratz, T.; Simon, C.; Fendrich, V.; Schneider, R.; Wulf, H.; Kratz, C. et al. (2016): Implementation and effects of pulse-contour- automated SVV/CI guided goal directed fluid

- therapy algorithm for the routine management of pancreatic surgery patients. In: *Technology and health care: official journal of the European Society for Engineering and Medicine*.
- Kumar, L.; Rajan, S.; Baalachandran, R. (2016): Outcomes associated with stroke volume variation versus central venous pressure guided fluid replacements during major abdominal surgery. In: *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 32 (2), S. 182–186.
- Lee, S. H.; Chun, Y.-M.; Oh, Y. J.; Shin, S.; Park, S. J.; Kim, S. Y.; Choi, Y. S. (2015): Prediction of fluid responsiveness in the beach chair position using dynamic preload indices. In: *J Clin Monit Comput*, S. 1–8.
- Lira, A.; Pinsky (2014): Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. In: *Annals of Intensive Care* 4, S. 38.
- Litton, E.; Morgan, M. (2012): The PiCCO monitor: a review. In: *Anaesthesia and intensive care* 40 (3), S. 393–409.
- Lonjaret, L.; Lairez, O.; Minville, V.; Geeraerts, T. (2014): Optimal perioperative management of arterial blood pressure. In: *Integrated blood pressure control* 7, S. 49–59.
- Lowell, J. A.; Schifferdecker, C.; Driscoll, D. F.; Benotti, P. N.; Bistrian, B. R. (1990): Postoperative fluid overload: not a benign problem. In: *Critical care medicine* 18 (7), S. 728–733.
- Madigan, M. C.; Kemp, C. D.; Johnson, J. C.; Cotton, B. A. (2008): Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? In: *The Journal of trauma* 64 (2), S. 280–285.
- Mayer, J.; Boldt, J.; Am Mengistu; Rohm, K. D.; Suttner, S. (2010): Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. In: *Critical care (London, England)* 14 (1), R18.
- McLean, A. S., Huang, S. J., Kot, M., Rajamani, A., & Hoyling, L. (2011). Comparison of cardiac output measurements in critically ill patients: FloTrac/Vigileo vs transthoracic Doppler echocardiography. *Anaesthesia and intensive care*, 39(4), 590.
- Minot, A. S.; Blalock, A. (1940): Plasma loss in severe dehydration, shock and other conditions as affected by therapy. In: *Annals of surgery* 112 (4), S. 557–567.
- Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J. L. (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Critical care medicine*, 34(5), 1402-1407.
- Moon, J. B. (1967): Sir William Brooke O'Shaughnessy--the foundations of fluid therapy and the Indian Telegraph Service. In: *The New England journal of medicine* 276 (5), S. 283–284.
- Morley, A. P., Nalla, B. P., Vamadevan, S., Strandvik, G., Natarajan, A., Prevost, A. T., & Lewis, C. M. (2010). The influence of duration of fluid abstinence on hypotension during propofol induction. *Anesthesia & Analgesia*, 111(6), 1373-1377.
- Mulivor, A. W.; Lipowsky, H. H. (2004): Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 286 (5), H1672-80.
- Navarro, L. H.C.; Bloomstone, J. A.; Auler, J. O.C.; Cannesson, M.; Rocca, G. D.; Gan, T. J. et al. (2015): Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. In: *Perioperative Medicine* 4.
- O'Neal, Jason B.; Shaw, Andrew D. (2015): Goal-directed therapy: what we know and what we need to know. In: *Perioperative Medicine* 4 (1), S. 1.
- O'Shaughnessy, W. B. (1831): Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenised salts into the venous system. In: *The Lancet* 17 (432), S. 366–371.

- Ottosson, J.; Dawidson, I.; Brandberg, A.; Idvall, J.; Sandor, Z. (1991): Cardiac output and organ blood flow in experimental septic shock: effect of treatment with antibiotics, corticosteroids, and fluid infusion. In: *Circulatory shock* 35 (1), S. 14–24.
- Paek, S. H.; Kang, K. H.; Kang, H.; Park, S. J. (2016): Comparison of postoperative surgical stress following robotic thyroidectomy and open thyroidectomy: a prospective pilot study. In: *Surgical endoscopy*.
- Phan, T. D.; Kluger, R.; Wan, C. (2016): Minimally invasive cardiac output monitoring: agreement of oesophageal Doppler, LiDCOrapid and Vigileo FloTrac monitors in non-cardiac surgery. In: *Anaesthesia and intensive care* 44 (3), S. 382–390.
- Pries, A. R.; Secomb, T. W.; Gaetgens, P. (2000): The endothelial surface layer. In: *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 440 (5), S. 653–666.
- Ramsingh, D. S.; Sanghvi, C.; Gamboa, J.; Cannesson, M.; Applegate, R. 2ndL (2013): Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 27 (3), S. 249–257.
- Rehm, M.; Orth, V.; Kreimeier, U.; Thiel, M.; Haller, M.; Brechtelsbauer, H.; Finsterer, U. (2000): Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. In: *Anesthesiology* 92 (3), S. 657–664.
- Rehm, M.; Orth, V. H.; Kreimeier, U.; Thiel, M.; Mayer, S.; Brechtelsbauer, H.; Finsterer, U. (2001): Changes in blood volume during acute normovolemic hemodilution with 5% albumin or 6% hydroxyethylstarch and intraoperative retransfusion. In: *Der Anaesthesist* 50 (8), S. 569–579.
- Rehm, M.; Zahler, S.; Lotsch, M.; Welsch, U.; Conzen, P.; Jacob, M.; Becker, B. F. (2004): Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. In: *Anesthesiology* 100 (5), S. 1211–1223.
- Reich, D. L.; Hossain, S.; Krol, M.; Baez, B.; Patel, P.; Bernstein, A.; Bodian, C. A. (2005): Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. In: *Anesthesia and analgesia* 101 (3), 622-8, table of contents.
- Rivers, E.; Nguyen, B.; Havstad, S.; Ressler, J.; Muzzin, A.; Knoblich, B. et al. (2001): Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. In: *The New England journal of medicine* 345 (19), S. 1368–1377.
- Romagnoli, S., Quattrone, D., & De Gaudio, A. R. (2013). Cardiac output estimation: Vigileo and Mostcare versus echocardiography. *Critical Care*, 17(2), P197
- Sangkum, L.; Liu, G. L.; Yu, L.; Yan, H.; Kaye, A. D.; Liu, H. (2016): Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. In: *J Anesth* 30 (3), S. 461–480.
- Schulte am Esch, J.; Bause, H. (2011): Anästhesie. Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; 232 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe)
- Sevinc, S. (2008): Einfluss der perioperativen Volumensubstitution auf den Verlauf postoperativer Infektionen in klinikmodellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT). Dissertation. Marburg, Univ., Diss., 2008. Online verfügbar unter [_Zugriffsdatum: 30.05.2019](#)
- Shires, T.; Williams, J.; Brown, F. (1961): Acute Change in Extracellular Fluids Associated with Major Surgical Procedures. In: *Annals of surgery* 154 (5), S. 803–810.
- Shoemaker, W. C. (1976): Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusions and various types of fluid therapy in resuscitation. In: *Critical care medicine* 4 (2), S. 71–78.

- Silva, J. M., JR; de Am Oliveira; Nogueira, F. A.; Vianna, P. M.; Pereira, Filho M. C.; Dias, L. F. et al. (2013): The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. In: *Critical care (London, England)* 17 (6), R288.
- Simon, T.-P.; Marx, G. (2011): Volumentherapie. In: H. Burchardi, R. Larsen, G. Marx, E. Muhl und J. Schölmerich (Hg.): *Klinikmanual Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S. 77–80
- Smorenberg, A.; Ince, C.; Groeneveld, A. J. (2013): Dose and type of crystalloid fluid therapy in adult hospitalized patients. In: *Perioperative Medicine* 2, S. 17.
- Spiestersbach, A.; Rohrig, B.; Du Prel, J.-B.; Gerhold-Ay, A.; Blettner, M. (2009): Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (36), S. 578–583.
- Stawicki, S. P.; Kent, A.; Patil, P.; Jones, C.; Stoltzfus, J. C.; Vira, A. et al. (2015): Dynamic behavior of venous collapsibility and central venous pressure during standardized crystalloid bolus: A prospective, observational, pilot study. In: *International journal of critical illness and injury science* 5 (2), S. 80–84.
- Striebel, H. W. (2012): *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin. Für Studium und Ausbildung; mit 78 Tabellen*. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Sun, L. Y.; Wijeyesundera, D. N.; Tait, G. A.; Beattie, W. S. (2015): Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. In: *Anesthesiology* 123 (3), S. 515–523.
- Takil, A.; Eti, Z.; Irmak, P.; Yilmaz, Gogus F. (2002): Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated ringer's solution during major spine surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 95 (2), 294-8, table of contents.
- Twrddy, T.; Andel, H.; Fitzgerald, R.; Függer, R.; Grabner, V.; Graninger, W. et al. (1993): Physiologische Adaptationsmechanismen bei laparoskopischer Cholezystektomie. In: *Acta Chir Austriaca* 25 (3), S. 186–188.
- van Waes, J. A.; van Klei, W. A.; Wijeyesundera, D. N.; van Wolfswinkel, L.; Lindsay, T. F.; Beattie, W. S. (2016): Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. In: *Anesthesiology* 124 (1), S. 35–44.
- Villain, Christian (2009): Einfluss der perioperativen Flüssigkeitstherapie auf die intestinale Anastomosenheilung im Kleintiermodell. Dissertation. Freiburg (Breisgau), Univ., Diss., 2010. . Zugriffsdatum: 30.05.2019
- Voldby, A. W.; Brandstrup, B. (2016): Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. In: *Journal of intensive care* 4, S. 27.
- Walsh, M.; Devereaux, P. J.; Garg, A. X.; Kurz, A.; Turan, A.; Rodseth, R. N. et al. (2013): Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. In: *Anesthesiology* 119 (3), S. 507–515.
- Weinberg, L., Wong, D., Karalapillai, D., Pearce, B., Tan, C. O., Tay, S., ... & Nikfarjam, M. (2014). The impact of fluid intervention on complications and length of hospital stay after pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure). *BMC anesthesiology*, 14(1), 35.
- Weinberg, L., Ianno, D., Churilov, L., Chao, I., Scurrah, N., Rachbuch, C., ... & Christophi, C. (2017). Restrictive intraoperative fluid optimisation algorithm improves outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A prospective multicentre randomized controlled trial. *PloS one*, 12(9), e0183313.
- Wilhelm, W. (Hg.) (2013): *Praxis der Intensivmedizin. Konkret, kompakt, interdisziplinär*. 2., aktual. und erw. Aufl. Berlin: Springer.

8 Anhang

8.1 Studienprotokoll

Flüssigkeitssubstitution vor Operation

*(Präoperative Volumensubstitution bei Nüchternheit im Rahmen elektiver Operationen
– Einfluss auf die hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung und
Operation)*

Patient: _____,

Datum: _____

OP: Schilddrüse __ // Nebenschilddrüse __ // Gallenblase __

LSK _____ // Gebärmutter _____

Gruppe: _____ Studiengruppe (Vol.)

_____ Kontrolle (kein Vol.)

ASA: _____

Alter: _____ J.

Geschlecht: m _____ w _____

Gewicht: _____ kg,

Größe: _____ cm

1. Prämedikationsambulanz (auf Narkoseprotokoll notiert)

SO ₂	_____ %
Herzfrequenz	_____ /min

2. Vor Einleitung

Zeitpunkt der letzten Flüssigkeitsaufnahme:

_____ Uhr, vor _____ h

Menge der letzten Flüssigkeitsaufnahme:

_____ Gläser (200 ml)

_____ Flaschen

a. Vor Volumengabe

Hämodynamik

SVV	_____ %
SV	_____ ml
SVI	_____ ml/m ²
Herzindex (CI)	_____ l/min/m ²
Blutdruck (syst./mean/diast.)	_____ / _____ / _____ mmHg
Herzfrequenz	_____ /min

SO ₂	%
-----------------	---

Patient _____ Medikamente Einleitung: Propofol: Opiat: Relaxans:

3. Während Einleitung (0-10 min.) (niedrigster Wert,
Zeitpunkt Einleitung:

Hämodynamik

SVV	%
SV	ml
SVI	ml/m ²
Herzindex (CI)	l/min/m ²
Blutdruck (syst./mean/diast.)	_____/_____/_____ mmHg
Niedrigster Wert	
Herzfrequenz	/min
SO ₂	%

4. OP-Beginn Zeitpunkt Schnitt:

Hämodynamik

SVV	%
SV	ml
SVI	ml/m ²
Herzindex (CI)	l/min/m ²
Blutdruck (syst./mean/diast.)	_____/_____/_____ mmHg
Herzfrequenz	/min
SO ₂	%

5. OP-Ende Zeitpunkt Naht:

Hämodynamik

SVV	%
SV	ml
SVI	ml/m ²
Herzindex (CI)	l/min/m ²
Blutdruck (syst./mean/diast.)	_____/_____/_____ mmHg
Herzfrequenz	/min
SO ₂	%

Laborwerte (arterielle BGA, OP-Ende) Zeitpunkt OP-Ende:

Laktat	mmol/L
Hämoglobin	g/dl

Hämatokrit	%
BE	

Patient: _____

6. Nach Ausleitung Zeitpunkt Ausleitung:

Hämodynamik

SVV	%
SV	ml
SVI	ml/m ²
Herzindex (CI)	l/min/m ²
Blutdruck (syst./mean/diast.)	_____/_____/_____ mmHg
Herzfrequenz	/min
SO ₂	%

Medikamente

Kumulative Menge Ringer	ml
Kumulative Menge HAES	ml
Kumulative Menge HA 5%	ml
Kumulative Menge Akrinor	
Kumulative Menge Noradrenalin	Bolus: _____ Kontinuierlich: _____ Max.Dosierung: _____
Kumulative Menge Adrenalin	Bolus: _____ Kontinuierlich: _____ Max.Dosierung: _____
Kumulative Menge Dobutamin	Kontinuierlich: _____ Max.Dosierung: _____

Intraoperative Daten

Narkosedauer	min.
Dauer Herzindex unter 2,0 l/min/m ²	min.
Dauer Herzindex unter 2,5 l/min/m ²	min.
Anteil Herzindex unter 2,0 l/min/m ²	%
Anteil Herzindex unter 2,5 l/min/m ²	%
Zeitdauer der aufgetretenen Instabilität	min.
Wiederauftretende Instabilität	min.
Dauer einer erneuten Instabilität	min.
Gesamtdauer der Phasen der Instabilität	min.

Komplikationen

Anästhesie	
------------	--

Operativ	
----------	--

Patient: _____

7. Bei Hämodynamischer Instabilität (ggf.)

Kriterien (1 reicht aus)

- systol. Blutdrucks < 80 mmHg: _____
- Abfall des mittleren Blutdrucks < 50 mmHg: _____
- Bradykardie $< 45/\text{min}$: _____
- Tachykardie $> 120/\text{min}$: _____
- Herzindex $< 2,0$ l/min/m²: _____

Zeitpunkt: Einleitung: _____, wann: _____ min.

Intraoperativ: _____

Ausleitung: _____

Hämodynamik

SVV	%
SV	ml
SVI	ml/m ²
Herzindex (CI)	l/min/m ²
Blutdruck (syst./mean/diast.)	_____/_____/_____ mmHg
Herzfrequenz	/min
SO ₂	%

TTE

VTI max.	
VTI min.	
VTI Differenz	%
EDA	cm ²
VCI	_____ mm _____ Atemabh.

Patient: _____

Flüssigkeitssubstitution vor Schilddrüsenoperation

*(Präoperative Volumensubstitution bei Nüchternheit im Rahmen elektiver Operationen
– Einfluss auf die hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung und
Operation)*

Präoperative Dokumentation durch Doktoranden

Zeitpunkt der letzten Flüssigkeitsaufnahme:

_____ Uhr, vor _____ h

Menge der letzten Flüssigkeitsaufnahme:

_____ Gläser (200 ml)

_____ Flaschen

Umschlagrandomisierung:

Studiengruppe: _____

Einstellung Infusomat: 8 x _____ kg = _____ ml über 15 min.

Verabreichte Menge: _____ ml

Kontrollgruppe: _____

Einstellung Infusomat: 1 ml über 15 min.

Verabreichte Menge: 0,25 ml

8.2 Ethikvotum

Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn

Dr. Thomas Kratz

Universitätsklinikum Gießen und Marburg

GmbH

Standort Marburg

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Baldingerstraße

D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin

Dekanat/Ethikkommission

**Prof. Dr. med. Gerd Richter
(Vors.)**

Tel.: 06421 586 6487

Fax: 06421 586 6585

Sek.: D. Raiss

E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de

Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg

Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm

Az.: 240/12

Marburg, den 27.02.2013

N/ KKS Marburg

Studie: „Präoperative Volumensubstitution bei Nüchternheit im Rahmen elektiver Operationen – Einfluss auf die hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung und Operation“.

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihre Stellungnahme vom 26.02.2013,
2. revidierter Ethikantrag,
3. revidiertes Studienprotokoll,
4. revidierte Patienteninformation,
5. Einverständniserklärung,
6. Datenerhebungsbogen,
7. Synopsis.

Sehr geehrter Herr Dr. Kratz,

vielen Dank für Ihre Stellungnahme vom 26.02.2013 zu unserem Gutachten vom 31.01.2013. Nach Klärung mit der Aufsichtsbehörde beim Regierungspräsidium Darmstadt mit Frau Susanne Huber, GCP-Inspektorin im Dezernat II 23.1 haben wir festgestellt, dass es sich bei Ihrem Studienvorhaben nicht um eine Studie nach dem Arzneimittelgesetz handelt, sondern einer Studie

entsprechend der Berufsordnung für Ärzte und Ärztinnen im Bereich der Landesärztekammer Hessen, so dass wir entsprechend eine Beratung nach §15 der Berufsordnung durchführten.

Entsprechend unserem Gutachten vom 31.01.2013 sind mit der Stellungnahme und den daraus folgenden Änderungen bzw. Korrekturen alle Auflagen erfüllt. Es bestehen keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung.

Hinweisen möchte die Ethikkommission darauf, dass für künftige Vorlagen es zwingend notwendig ist, dass bei einer Stellungnahme die geänderten Passagen kenntlich gemacht werden müssen. Darüber hinaus sind korrigierte Antragsunterlagen, wie Ethikantrag, Patienteninformation und Einverständniserklärung sowie Studienprotokoll jeweils mit einer aktuellen Versionsnummer bzw. einem Versionsdatum zu versehen.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihre Beratung mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G.
Richter

(Vorsitzender Ethikkommission)

8.3 Patienteneinwilligung

Philipps-Universität – Fachbereich Medizin, Direktor der Klinik für
Anästhesie und Intensivtherapie, Baldingerstraße, 35033 Marburg,
Germany

Fachbereich Medizin

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk F. W.
Wulf

Anästhesiologie • Intensivmedizin • Schmerztherapie
Notfallmedizin • OP-Management • Palliativmedizin

Tel Sek + 49 (0) 6421 - 58 62003 / 65981
Fax + 49 (0) 6421 - 58 66996
Anschrift Baldingerstraße, 35033 Marburg
Web www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie
Mail Sek kratz@med.uni-marburg.de
Az 240/12
Bearbeiter Dr. Th. Kratz
Marburg, 26.02.13

Zertifikat:
Qualifizierte
Schmerztherapie


Patienteneinwilligung

Ich, _____, geb. am _____

wohnhaft in _____

PLZ

Ort

Telefon

wurde von Herrn/ Frau _____

über Ziel, Ablauf, Bedeutung und mögliche Nebenwirkungen der klinischen Untersuchung:

Präoperative Volumensubstitution bei Nüchternheit im Rahmen elektiver Operationen – Einfluss auf die hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung und Operation

umfassend aufgeklärt und hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich wurde über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich habe den Inhalt der Patientenaufklärung verstanden und zur Kenntnis genommen, dass ich bei weiteren Fragen jederzeit meinen behandelnden Arzt oder den Studienleiter (Dr. T. Kratz an der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, Baldingerstraße, 35033 Marburg, Tel 06421-5870689 oder 5863691 (Information)) ansprechen kann. Die Aufklärung wurde mir zusätzlich schriftlich in Form einer Patienteninformation übergeben.

Des Weiteren ist mir bekannt, dass ich die Untersuchung jederzeit, ohne Nennung von Gründen und ohne persönliche Nachteile, beenden kann. Ich werde dies meinem behandelnden Arzt sofort mitteilen.

Ich stimme zu, dass Daten unter Verwendung einer eindeutigen Identifikationsnummer durch autorisierte Personen geprüft werden können und dass solche Daten zur Auswertung auf elektronischen Datenträgern gespeichert werden.

Hiermit erkläre ich meine Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Untersuchung.

Marburg, den

(Unterschrift Patient/in)

(Unterschrift Prüfarzt)

8.4 Lebenslauf

Die Seiten 104 und 105 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der (online) Veröffentlichung.

Die Seiten 104 und 105 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der (online) Veröffentlichung.

8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg

Adamkiewicz, Aust, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Berger, Bette, Bien, Bohlander, Bösner, Cetin, Cordes, Czubayko, Daniel, Daut, Debus, Decher, Dettmeyer, Dinges, Dodel, Donner-Banzhoff, Eberhart, Ellenrieder, Engenhart-Cabillic, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Glatzl, Görg, Gress, Greulich, Grosse, Grundmann, Hegele, Hertl, Hofmann, Hoyer, Höffken, Hufeland, Jacob, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kill, Kim-Berger, Klenk, Klose, Koehler, König, Kircher, Kirschbaum, Koolman, Kratz, Kühne, Kühnert, Lenz, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Maier, Moosdorf, Mahnken, Moll, Mueller, Mutters, Mueller, Müller, Müller-Brüsselbach, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Parahuelva, Peterlein, Pfeil, Plant, Preisig-Müller, Ramaswamy, Rausch, Reese, Renz, Rey del, Richter, Riemer, Röhm, Roeßler, Rolfes, Röper, Rosenow, Rost, Rothmund, Röttgers, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Seitz, Schmidt, Schoner, Schoppet, Schratt, Schröder, Schütz, Schwarz, Seifart, Seipelt, Sekundo, Sevinc, Shir, Sommer, Stahl, Steinfeldt, Steiniger, Stiewe, Strik, Suske, Tackenberg, Thieme, Teymoortasch, Timmesfeld, Vaupel, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Weiß, Werner, Westermann, Wißniowski, Wilhelm, Wittbrock, Wrocklage, Wulf, Wündisch, Yu, Zemlin, Zoremba, Zovko

in Hall in Tirol

Kühbacher, Eberl

in Radebeul

Bert, Möllemann, Ripp, von Breitenbuch

8.6 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Wulf möchte ich mich dafür bedanken, dass ich in seiner Klinik promovieren durfte.

Herr Professor Torossian half mir als kritischer und sorgfältiger Erstkorrektor letzte Fehler aufzudecken und ermöglichte mir ein Einreichen der Arbeit mit gutem Gefühl.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Thomas Kratz, der alle meine Fragen stets geduldig und zügig beantwortet hat und die weitere Betreuung der Studie ab Frühjahr 2014 durch Dr. Hansjörg Aust organisiert hat. Durch eine zeitnahe und sehr aufmerksame Korrektur dieser Arbeit war mir ein zügiges Vorankommen möglich.

Dr. Aust wiederum hat sehr tatkräftig eine schnelle Durchführung der Studie bis zu deren Ende im September 2014 ermöglicht und war täglich um die Aufklärung neuer Patienten und einen straffen Ablauf im OP-Bereich bemüht.

Dies wäre ohne mitwirkende Ärzte und Pfleger nicht möglich gewesen. Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die Patienten aufgeklärt und Protokolle ausgefüllt haben und zum Teil morgens etwas früher anwesend waren um für einen reibungslosen Studienablauf zu sorgen! Ferner möchte ich Herrn Torsten Grein erwähnen, einen der fähigsten Anästhesiepfleger, den ich kenne, der mir durch seine stets freundliche Art und gute Laune angenehme Tage im OP-Bereich bereitet hat und immer wusste, wo sämtliche Geräte zu finden waren.

Sehr verbunden bin ich natürlich den 219 Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben!

Christa und Eileen aus der Anästhesie- Ambulanz haben über ein Jahr lang meine täglichen Anrufe entgegengenommen und stets freundlich und geduldig Auskunft über vorhandene Studienpatienten gegeben. Dankeschön!

Zur Datenauswertung konnte ich im Uniklinikum die Büros des Studienteams der Anästhesie nutzen, dafür möchte ich mich ganz herzlich bei Tilo Koch, Gesa Kix und Ruzica Axt bedanken!

Frau Dr. Nina Timmesfeld hat stets meine Fragen zur Auswertung beantwortet und war mir vor allem bei der explorativen Datenanalyse eine große Hilfe.

Großer Dank gilt Dr. Klaus Engert, der diese Arbeit akribisch Korrektur gelesen hat und Sabrina Mittermeier für die Hilfe beim Formatieren. Ich weiß, dass das sehr zeitaufwendig war und bin euch sehr dankbar!

Ein herzliches Vergelt's Gott gilt den Familien Bruckner, Hinterobermaier, Kleinle und Osterholzer für tatkräftige Unterstützung während meines gesamten Studiums.

8.7 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Präoperative Volumensubstitution bei Nüchternheit im Rahmen elektiver Operationen – Einfluss auf die hämodynamische Stabilität während der Narkoseeinleitung und Operation“ in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin unter Leitung von Professor Wulf mit Unterstützung durch Dr. Kratz, Dr. Aust und Prof. Dr. Torossian ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Vorliegende Arbeit wurde 2018 im Publikationsorgan Acta Anaesthesiologica Scandinavica unter folgendem Titel veröffentlicht: „Pre-operative fluid bolus for improved haemodynamic stability during minor surgery: A prospectively randomized clinical trial“.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Referent